



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

## ESTUDO DE CRISES CONVULSIVAS EM CANÍDEOS

Daniela André Costeira

### CONSTITUIÇÃO DO JURÍ

Doutor António José de Almeida Ferreira

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier Félix  
Lourenço

### ORIENTADORA:

Dr<sup>a</sup> Aline Sheila Pereira

### CO-ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São  
Braz

2018

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

## ESTUDO DE CRISES CONVULSIVAS EM CANÍDEOS

Daniela André Costeira

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

### CONSTITUIÇÃO DO JURÍ

Doutor António José de Almeida Ferreira

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier Félix  
Lourenço

### ORIENTADORA:

Dr<sup>a</sup> Aline Sheila Pereira

### CO-ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São  
Braz

2018

LISBOA

---

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, queria agradecer à minha orientadora, Dr<sup>a</sup> Aline Pereira, pelo acompanhamento, atenção e ensinamentos científicos transmitidos durante o período de estágio.

À Professora Berta São Braz, a minha co-orientadora, uma pessoa excecional e exemplar, sem a qual a redação desta dissertação teria sido praticamente impossível. O meu mais sincero obrigado pelo apoio, disponibilidade, dedicação e amizade inigualáveis demonstrados.

A toda a equipa do HVSM, por me ter recebido da melhor forma e pelos conhecimentos transmitidos. Um especial agradecimento ao Dr. Rui Carvalho, Dr<sup>a</sup> Diana Meireles e Dr<sup>a</sup> Manuela Araújo por me terem possibilitado a realização do estágio e a aquisição de conhecimentos e experiência. Não poderia deixar de agradecer à Dr<sup>a</sup> Cátia Fernandes, Dr<sup>a</sup> Daniela Martins e Dr. Vasco Braga pela boa disposição diária, paciência no esclarecimento das minhas dúvidas e entusiasmo diário demonstrado no exercer da profissão médico-veterinária, apesar de todos os obstáculos e contratempos.

Quero agradecer à minha família pelo apoio incondicional e conselhos transmitidos ao longo deste percurso. Aos meus pais, pela motivação, vontade de querer sempre chegar mais longe e de lutar pelos meus objetivos e por, todos os dias, me darem a oportunidade de seguir os meus sonhos. São exemplos de pais que deixam de realizar os seus sonhos para que os seus filhos possam viver os deles. Tenho imenso orgulho em vos ter na minha vida. Às minhas três irmãs, que apesar de muitas discussões, são, sem dúvida, um grande exemplo para mim. Cada uma com uma personalidade única, no entanto, todas um exemplo de que é necessário ter perseverança e coragem para concretizar os nossos sonhos, nunca perdendo a nossa genuinidade.

Ao meu namorado, Fábio, pelo tempo e ajuda nos momentos em que estava cansada e saturada, por me ter distraído e divertido e por nunca me deixar desistir.

Às amigas que fiz nestes seis anos de faculdade. Catarina, Helena, Ritinha, Inês, Alejandra e Ritchie, obrigada pelos momentos de riso e, também, de sofrimento em conjunto durante este percurso. Foram essenciais e sem vocês estes seis anos, certamente, não teriam sido os mesmos.

Não poderia deixar de agradecer à Pirussas, uma gata muito especial, que para mim sempre foi um exemplo de luta e perseverança nas maiores adversidades. Foi, sem dúvida, quem estimulou o meu interesse pela Medicina Veterinária e quem despertou em mim a vontade de querer fazer mais e melhor pelos animais. E claro, à minha Cookie porque foi e é uma valiosa companhia. Obrigada por te sentares sempre em cima do computador nos momentos mais inoportunos e por, mesmo assim, me arrancares um sorriso.

## Resumo

As crises epiléticas correspondem à principal manifestação neurológica detetada em canídeos. A forma generalizada e a epilepsia idiopática são, respectivamente, o tipo e a etiologia que se observam com mais frequência.

O estudo teve como objectivo a caracterização de 34 casos clínicos de canídeos com história de pelo menos uma crise convulsiva. Para tal, procedeu-se à caracterização da amostra populacional afetada e das crises verificadas, à identificação de meios de diagnóstico e protocolos terapêuticos aplicados (com posterior avaliação da sua eficácia) e compreensão da influência de determinadas variáveis na sobrevivência dos pacientes. A amostra populacional foi representada, maioritariamente, pelo sexo masculino (61,8%, n=21) e pelas raças Buldogue Francês (11,8%, n=4) e Labrador *Retriever* (14,7%, n=5). As crises generalizadas (88,2%, n=30) e as de origem intracraniana (50%, n=17), com destaque para a epilepsia idiopática, foram as mais frequentes. A idade média dos pacientes na primeira crise foi  $6,60 \pm 4,20$  anos, sendo que em canídeos com epilepsia idiopática esta foi mais baixa. As situações de emergência (*status epilepticus*) foram detetadas em 12 pacientes (35,3%). Os meios de diagnóstico foram aplicados em 31 canídeos (91,2%), tendo-se privilegiado a realização de análises clínicas. A única modalidade terapêutica aplicada foi a farmacológica, em 52,9% da amostra (n=18), porém, o doseamento do(s) fármaco(s) só foi efetuado em 7 destes animais. A mortalidade foi de 23,5% (n=8) na sua maioria devido a motivos relacionados com crises convulsivas (n=5). Os pacientes sem historial de *status epilepticus* apresentaram maior probabilidade de sobrevivência, comparativamente aos que o desenvolveram. Com o aumento da idade esta probabilidade diminui.

O estudo permitiu aprofundar conhecimentos relativamente às crises convulsivas em canídeos, nomeadamente ao nível da caracterização destas crises e da diversidade de meios de diagnóstico e modalidades terapêuticas a serem aplicadas. No entanto, em algumas situações, devido à impossibilidade da realização de um diagnóstico definitivo os protocolos terapêuticos aplicados nem sempre são os mais adequados.

Apesar da amostra populacional analisada se restringir a apenas um Centro de Atendimento Médico-Veterinário (CAMV) e ser de baixa representatividade, os resultados obtidos revelam uma necessidade de melhoria relativamente ao aprofundamento das práticas aplicadas nestas situações, considerando uma prática idêntica nos diversos CAMV.

**Palavras-chave:** Canídeo; Crise epilética; Convulsão; Epilepsia; SNC; Terapêutica Farmacológica.

## Abstract

Epileptic seizure is the main neurological manifestation observed in dogs. Generalized seizures and idiopathic epilepsy are the most commonly observed type and etiology, respectively.

The aim of this study is to characterize 34 cases of dogs with history of at least one seizure. For this purpose, the characterization of the sample and crisis, the diagnosis approach and therapeutic procedures (with efficacy evaluation) and the influence of certain variables on patient's survival were analyzed. The sample was represented mostly by male dogs (61,8%, n = 21). Most affected breeds were French Bulldog (11,8%, n = 4) and Labrador Retriever (14,7%, n = 5). Generalized seizures (88,2%, n = 30) and intracranial seizures (50%, n = 17), especially idiopathic epilepsy, were the most frequent presentations. The mean age of the patients at their first crisis was  $6.60 \pm 4.20$  years, being lower in dogs with idiopathic epilepsy. The emergencies (*status epilepticus*) were detected in 12 patients (35.3%). The diagnosis approach was applied in 31 dogs (91,2%), with blood tests being the most required. The pharmacological protocol was the only therapy applied in 52,9% of the sample (n=18), however dosing was only performed in 7. Mortality was 23,5% (n=8), namely due to seizures (n=5). Dogs with no status epilepticus history were more likely to survive than those that developed it. Furthermore, for each additional year, the survival decreases.

The present study allowed to expand the knowledge about seizures in dogs, specially for the characterization of the crisis and the diversity of diagnostic approach and therapeutic protocols that can be applied. However, in some cases, the absence of a definitive diagnosis results in the non-application of the most adequate therapy.

If results showed in this CAMV represents the reality of other CAMV, then there is a clear need for improvement.

**Keywords:** CNS; Dog; Epilepsy; Epileptic seizure; Pharmacological Therapy; Seizure.

## Índice Geral

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	ii
Abstract .....	iii
Lista de Figuras .....	vi
Lista de Tabelas .....	vi
Lista de Gráficos .....	vii
Lista de Abreviaturas e símbolos .....	viii
PARTE I – Relatório de Estágio Curricular .....	1
PARTE II – Crises Epiléticas em Canídeos – Introdução .....	3
1. Classificação semiológica de crises epiléticas .....	5
1.1. Crises Epiléticas Generalizadas .....	6
1.1.1. Convulsivas.....	6
1.1.2. Não Convulsivas .....	7
1.2. Crises Epiléticas Focais.....	7
1.3. Crises Epiléticas Focais com evolução para Crises Epiléticas Generalizadas .....	8
2. Fisiopatologia.....	8
3. Etiologia .....	10
3.1. Origem Intracraniana .....	10
3.1.1. Congénita .....	11
3.1.2. Idiopática .....	13
3.1.3. Infecção .....	13
3.1.4. Inflamatória .....	16
3.1.5. Neoplásica .....	17
3.1.6. Física .....	18
3.1.7. Vascular.....	18
3.2. Origem Extracraniana.....	19
3.2.1. Fármacos, xenobióticos e outras substâncias .....	19
3.2.2. Metabólico .....	22
3.2.3. Nutricional .....	23
4. Fatores de risco .....	23
4.1. Fatores endógenos.....	23
4.1.1. Idade.....	23
4.1.2. Sexo .....	24
4.1.3. Raça .....	25
4.2. Fatores Exógenos .....	26
5. Diagnóstico .....	26
5.1. Identificação e História .....	27
5.2. Exame Físico Geral e Oftalmológico.....	27
5.3. Exame Neurológico .....	27

5.3.1. Estado Mental e Comportamento.....	28
5.3.2. Postura e Marcha.....	28
5.3.3. Reações posturais .....	29
5.3.4. Pares cranianos.....	30
5.3.5. Reflexos espinhais e Avaliação Sensorial .....	30
5.4. Análises Laboratoriais .....	32
5.5. Raio-X e Ecografia .....	33
5.6. Testes de Diagnóstico Avançados.....	33
6. Terapêutica.....	35
6.1. Terapêutica Farmacológica .....	36
6.1.1 Terapêutica Farmacológica de Manutenção .....	39
6.1.2. Terapêutica Farmacológica em Situações de Emergência.....	42
6.2. Terapêutica Não Farmacológica.....	43
6.2.1. Terapêuticas Não Convencionais .....	44
6.2.2. Estimulação Vagal .....	44
6.2.3. Dietética.....	45
6.2.4. Cirúrgica .....	46
7. Prognóstico e Qualidade de Vida.....	47
PARTE III – Estudo observacional .....	49
1. Objetivos.....	49
2. Materiais e Métodos.....	49
2.1. Amostra do estudo .....	49
2.2. Obtenção de dados e métodos de diagnóstico disponíveis .....	50
2.3. Variáveis em análise .....	50
2.4. Análise estatística dos dados .....	51
3. Resultados.....	51
3.1. Caracterização da amostra populacional.....	51
3.2. Caracterização das crises convulsivas .....	52
3.2.1. Tipo de crise .....	52
3.2.2. Origem da alteração .....	53
3.2.3. Etiologia.....	53
3.2.4. Idade estimada à primeira crise convulsiva.....	55
3.2.5. Fatores de risco .....	55
3.2.6. Situações de emergência.....	55
3.3. Diagnóstico .....	56
3.4. Terapêutica farmacológica .....	57
3.4.1. Terapêutica farmacológica de manutenção.....	57
3.4.2. Eficácia .....	58
3.4.3. Terapêutica farmacológica de emergência em ambiente hospitalar .....	58
3.5. Mortalidade e causa de morte .....	59
3.6. Análise do tempo de sobrevivência .....	59



3.7. Associação entre a origem da alteração e a idade na primeira crise e a raça.....	60
3.8. Associação entre a eficácia da terapêutica e o doseamento farmacológico.....	60
3.9. <i>Status epilepticus</i> , mortalidade e causa de morte.....	61
3.10. Comparação de médias da idade na primeira crise convulsiva.....	61
3.10.1. Sexo.....	61
3.10.2. Origem da alteração.....	62
3.11. Regressão logística binária .....	62
4. Discussão dos resultados .....	63
5. Limitações do estudo .....	67
6. Conclusão.....	68
PARTE IV - Bibliografia.....	70

## Lista de Figuras

Figura 1. Esquema ilustrativo dos diferentes tipos de crises epiléticas (Original).....	5
---	---

## Lista de Tabelas

Tabela 1. As causas mais frequentes das alterações intracranianas que podem provocar crises epiléticas em canídeos (adaptado de Gough & Murphy, 2015).....	11
Tabela 2. Classificação dos tumores intracranianos primários de acordo com a origem e alguns exemplos das neoplasias mais frequentes (adaptado de O'Brien & Coates, 2010). .	17
Tabela 3. Causas mais frequentes das alterações extracranianas em canídeos (adaptado de Gough & Murphy, 2015).....	19
Tabela 4. Raças de canídeos mais frequentemente afectadas por determinadas etiologias capazes de provocar crises epiléticas (adaptado de Bollinger-Schmitz & Kline, 2000; Chrisman et al, 2003; Lorenz & Kornegay, 2004; Thomas, 2010; Child, 2012). .....	25
Tabela 5. Reflexos miotáticos e respetivas zonas e raízes nervosas que cada um permite avaliar (Chrisman et al, 2003; Schatzberg, 2010).....	31
Tabela 6. Alterações na análise do LCR em algumas afeções capazes de provocar crises epiléticas (adaptado de Rusbridge, 1997).....	34
Tabela 7. FAE disponíveis para utilização em terapêutica de manutenção em canídeos com crises epiléticas e respetiva dose inicial (Papich, 2018).....	41
Tabela 8. Causas mais prováveis das alterações intracranianas e extracranianas na amostra populacional.....	54
Tabela 9. Distribuição da amostra populacional de acordo com o desenvolvimento de pelo menos um <i>status epilepticus</i> e de <i>status epilepticus</i> na primeira crise, com apresentação da frequência absoluta e relativa. ....	56
Tabela 10. Protocolo farmacológico aplicado nos pacientes submetidos a terapêutica farmacológica de manutenção. ....	57

Tabela 11. Classificação da eficácia da terapêutica farmacológica.....	58
Tabela 12. Tabela de sobrevivência. ....	59
Tabela 13. Tabela de contingência relativa: origem da alteração e idade na primeira crise convulsiva.....	60
Tabela 14. Tabela de contingência das variáveis: doseamento e eficácia do plano terapêutico.....	60
Tabela 15. Tabela de contingência de duas variáveis: <i>status epilepticus</i> e causa de morte.	61
Tabela 16. Coeficiente $\beta$ , valor-p e OR para as variáveis independentes (sexo, idade na primeira crise e <i>status epilepticus</i> ) relacionadas com a sobrevivência ou morte dos pacientes com crises, após execução de regressão logística binária.....	62

## Lista de Gráficos

Gráfico 1. Distribuição das raças de canídeos identificadas na amostra populacional. ....	52
Gráfico 2. Distribuição dos tipos de crise na totalidade dos pacientes. ....	53
Gráfico 3. Distribuição da origem das crises convulsivas em canídeos.....	53
Gráfico 4. Etiologia das crises convulsivas de origem intracraniana em canídeos. ....	54
Gráfico 5. Distribuição em <i>box-plot</i> da idade dos animais na primeira crise convulsiva. ....	55
Gráfico 6. Formas de diagnóstico aplicadas nos pacientes com crises convulsivas.....	56
Gráfico 7. Distribuição eficácia da terapêutica farmacológica. ....	58
Gráfico 8. Distribuição das causas de morte nos pacientes submetidos a eutanásia.....	59

## Lista de Esquemas

Esquema 1. Plano geral de ações a serem tomadas em situações de emergência de crises epiléticas.....	43
--	----

## Lista de Abreviaturas e símbolos

ACVIM – *American College of Veterinary Internal Medicine*

AMPA – Alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazopropiônico

BZP - Benzodiazepina

Ca<sup>2+</sup>- Ião Cálcio

CAMV – Centro de Atendimento Médico-Veterinário

Cl<sup>-</sup>- Ião Cloro

EEG – Electroencefalografia

EH – Encefalopatia Hepática

FB- Fenobarbital

FMV-UL - Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa

HVSM – Hospital Veterinário de Santa Marinha

ILAE – *International League Against Epilepsy*

IN - Intranasal

IV – Intravenosa

IVETF – *International Veterinary Epilepsy Task Force*

K<sup>+</sup>- Ião Potássio

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MEG – Meningoencefalite granulomatosa

MEN - Meningoencefalite necrosante

MIMV - Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Na<sup>+</sup>- Ião Sódio

NMDA - N-metil D-aspartato

OR – *Odds Ratio*

PA - Potencial de Ação

PR – Potencial de Repouso

QdV – Qualidade de Vida

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SNC – Sistema Nervoso Central

SRD – Sem Raça Definida

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TCM – Triglicerídeos de Cadeia Média

## **PARTE I – Relatório de Estágio Curricular**

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV), da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (FMV-UL), decorreu no Hospital Veterinário de Santa Marinha (HVSVM), em Vila Nova de Gaia, sob orientação da Dr<sup>a</sup> Aline Sheila Pereira. Este teve a duração de cinco meses, tendo sido iniciado no dia 1 de setembro de 2017 e concluído no dia 28 de janeiro de 2018, perfazendo um total de 824 horas. Os turnos realizados apresentaram rotatividade entre os diversos estagiários, tendo a duração de 8 horas, das 9h-17h ou das 13h-21h, durante a semana, o fim de semana e os feriados.

As atividades realizadas no período de estágio foram divididas de forma uniforme entre: internamento, cirurgia, consultas de diversas especialidades, consultas ao domicílio, consultas de urgência, fisioterapia e reabilitação e imagiologia.

### **Internamento**

O serviço de internamento no HVSVM encontra-se subdividido em cinco áreas distintas: animais em cuidados intensivos, cães, gatos, animais exóticos e animais que apresentem doenças infeto-contagiosas.

No internamento foi possível assistir à ronda dos médicos, tendo assim conhecimento de toda a história pregressa e da medicação instituída aos animais internados, bem como de todo o plano terapêutico previsto, permitindo assim uma discussão caso a caso entre o pessoal médico e de enfermagem do hospital. Neste serviço, a estudante era responsável por auxiliar o médico veterinário na monitorização e realização do exame físico geral ou específico dos internados, preparação da medicação e respetiva administração, colheita de amostras biológicas como sangue e urina, cálculo de taxas de fluidoterapia, realização de ecografias e de radiografias de controlo, cateterização endovenosa, limpeza de feridas, realização de pensos, colocação de sondas nasogástricas e algálias, drenagem de líquidos cavitários, alimentação e higienização dos animais e das boxes. Para além destas funções, ainda auxiliou na realização de algumas análises como microhematócritos, hemogramas, ionogramas, bioquímicas, densidade urinária e sedimento urinário.

### **Cirurgia**

Na cirurgia, competia à estudante colaborar em procedimentos pré, intra e pós cirúrgicos. Antes do animal ir para cirurgia, procedia à recolha de sangue para o painel pré-anestésico, realização de radiografia pré-cirúrgica, se indicado, cateterização endovenosa, colocação do sistema de administração de fluidoterapia, preparação e administração de fármacos e tricotomia e assepsia do campo cirúrgico. No bloco cirúrgico desempenhou funções de anestesista, circulante e ajudante de cirurgião. Após a cirurgia, realizava o acompanhamento do animal até este se encontrar estável.

Neste serviço, acompanhou cirurgias de diferentes áreas: gastroenterologia (torção gástrica, biópsias de intestino, invaginação intestinal), reprodução (ovariohisterectomia, orquiectomia, cesariana, amputação de pênis), urologia (nefrectomia total), ortopedia (*tibial tuberosity advancement*, ressecção da cabeça do fémur), oftalmologia (entrópion, distiquíasis, prolapso da terceira pálpebra, úlcera de bordos levantados) e cirurgia oral (destartarização e excisão dentária). Ainda foi observada uma cirurgia de prolapso da cloaca em tartaruga.

### **Consultas**

Como no HVSM existem inúmeras especialidades (oftalmologia, dermatologia, neurologia, ortopedia, reprodução e obstetrícia, cardiologia, oncologia, gastroenterologia, medicina interna, medicina preventiva) foi possível o contacto e estudo de casos clínicos das diferentes vertentes da Medicina Veterinária. O HVSM dispõe ainda de serviço de consultas ao domicílio, bem como consultas de urgência.

A estudante teve a oportunidade de acompanhar os diferentes médicos veterinários, de forma a assistir à consulta e ajudar nos diversos procedimentos: obtenção da anamnese, auxílio na realização do exame físico e discussão dos diagnósticos diferenciais, plano de diagnóstico, exames complementares e plano terapêutico a aplicar. Esta área permitiu o desenvolvimento da comunicação e interação com os clientes.

### **Fisioterapia e Reabilitação**

Na unidade de fisioterapia e reabilitação, encontravam-se principalmente animais geriátricos ou animais no período pós-cirúrgico. Esta unidade permitiu a colaboração, e consequente aprendizagem, na realização de determinados movimentos e atividades como: termoterapia, massagem superficial e profunda, electroestimulação, passagem de obstáculos com uso de *cavaletti*, marcha lenta, acupuntura.

### **Imagiologia**

O serviço de imagiologia do HVSM compreende o raio-X e a ecografia. No raio-X era da competência da estudante o correto posicionamento do animal, a escolha da janela e das constantes mais adequadas e a revelação da cassete. Após revelação, era discutido com o médico responsável o que estava a ser observado e eram formulados os possíveis diagnósticos diferenciais. Na ecografia, procedeu ao correto posicionamento e à contenção do animal, tendo a possibilidade de realizar a ecografia nos animais internados. Durante e após a execução do exame, eram discutidas as imagens visualizadas, as características ecográficas dos órgãos e o correto posicionamento da sonda. Com o auxílio do ecógrafo, realizaram-se colheitas de urina por cistocentese, drenagem abdominal e pericárdica, bem como citologia de alguns nódulos. Sempre que necessário, os animais eram submetidos a anestesia, procedendo-se à colocação de cateter e administração de fármacos.

## PARTE II – Crises Epiléticas em Canídeos – Introdução

As crises epiléticas são as alterações neurológicas que ocorrem com mais frequência na clínica de animais de companhia (Muñana, 2013). Muito do que se sabe hoje, tanto em Medicina Veterinária como em Medicina Humana, relativamente a esta temática, resultou da observação e do estudo comparativo entre as diversas espécies (Sanders, 2015).

A crise epilética consiste num evento paroxístico e transitório devido a descargas anómalas excessivas e hipersincronizadas de um agregado de neurónios do Sistema Nervoso Central (SNC) (Fisher et al, 2005). Consoante a distribuição destas descargas, o paciente pode desenvolver diferentes alterações, que podem variar desde intensas manifestações motoras até pequenas alterações sensoriais, praticamente impercetíveis (Lowenstein, 2009). Este conceito deve ser cuidadosamente diferenciando de outros, nomeadamente: convulsão, epilepsia, *status epilepticus* e ataques em salva (Taylor, 2014). A convulsão corresponde a um evento súbito e grave, independentemente da sua origem, caracterizado por excessivas contrações musculares anormais, geralmente bilaterais (Berendt et al, 2015). Em 2005, a *International League Against Epilepsy* (ILAE), associação responsável pela divulgação de aspetos relativos à epilepsia em Medicina Humana, definiu a epilepsia como uma afecção cerebral em que os pacientes demonstram uma predisposição para o desenvolvimento de crises epiléticas. Para a aplicação deste termo, os pacientes têm que apresentar no seu historial pelo menos uma crise epilética (Fisher et al, 2005). No entanto, em 2014, esta mesma organização propôs uma nova definição prática, na qual consideraram que a epilepsia é uma doença. Nesta, determinou-se que a epilepsia deve ser aplicada a pacientes que se enquadrem numa destas situações: pelo menos duas crises epiléticas não provocadas que ocorram num intervalo superior a 24 horas; uma crise não provocada e um risco de recorrência de pelo menos 60% (semelhante ao risco geral de recorrência após duas crises não provocadas) ou diagnóstico de síndrome epilético. Os pacientes podem ser considerados livres de epilepsia quando permanecem sem crises durante o mínimo de 10 anos, sem administração de fármacos antiepiléticos (FAE) nos últimos 5 ou quando a epilepsia se encontra associada a uma determinada faixa etária que já foi ultrapassada (Fisher et al, 2014). No Homem, estima-se que a prevalência desta doença seja de 0,4 a 1% da população mundial (Chandler, 2006). Já no caso dos canídeos, consegue atingir valores mais elevados, de cerca de 0,5 a 5,7% (Goiz-Márquez, Chacón, Ortiz & López, 2008). O *status epilepticus* resulta de uma crise contínua e prolongada (superior a 5 minutos) ou do desenvolvimento de duas ou mais crises epiléticas entre as quais há uma recuperação incompleta da consciência (Berendt et al, 2015). Os pacientes podem desenvolver alterações cerebrais permanentes se a duração da crise ultrapassar 30 minutos, incluindo morte/lesão neuronal ou alteração das comunicações entre os neurónios, dependendo do tipo e da duração da crise (Lorenz & Kornegay, 2004; Trinka et al, 2015). Se, por outro lado,

os animais alcançarem o retorno à normalidade entre as crises designam-se ataques em salva (Sanders, 2015).

Durante a crise epilética podem ser identificadas quatro fases distintas, que surgem pela seguinte ordem: pródromo, aura, *ictus* e pós-*ictus* (Brewer, 2017). Nem todas as crises apresentam as mesmas fases, sendo que algumas destas podem estar ausentes ou manifestarem-se de forma distinta (Sanders, 2015). O período de tempo que precede o evento denomina-se pródromo, e tem duração relativamente longa (algumas horas a dias), resumindo-se em alterações comportamentais (medo, ansiedade, apatia) (de Risio, 2014a). Em Medicina Veterinária estas alterações são, normalmente, presenciadas pelo proprietário, que nem sempre as consegue associar ao início de uma crise (Brewer, 2017). A aura consiste numa sensação subjetiva por parte do animal do início do episódio, que ocorre imediatamente antes deste, com duração de algumas horas a minutos (Chrisman, Mariani, Platt & Clemmons, 2003). Nesta fase, o animal pode exibir comportamento motor/sensitivo, padrões autonómicos ou comportamentos alterados (micção/defecação em locais inapropriados, aproximação/distanciamento do dono, ladrar) (Taylor, 2014). Este momento é de difícil percepção por parte do proprietário e até mesmo por parte do médico veterinário, assim a *International Veterinary Epilepsy Task Force* (IVETF) recomenda que este conceito não seja aplicado em Medicina Veterinária (Berendt et al, 2015). O *ictus* corresponde à crise propriamente dita, com duração de segundos a minutos (Brewer, 2017), e durante os quais pode ocorrer perda/alteração da consciência, alteração do tônus muscular, salivação ou defecação/micção involuntária (Bollinger-Schmitz & Kline, 2000; Taylor, 2014). O pós-*ictus*, também com duração variável, sucede imediatamente o *ictus* e termina quando há a recuperação do estado normal do paciente (Child, 2012). Neste, é frequente o desenvolvimento de algumas alterações como desorientação, comportamento agressivo, inquietação, letargia, sono profundo, défices proprioceptivos, sede, fome, defecação, micção, ataxia, cegueira (Cochrane, 2007; de Risio, 2014a). A duração das manifestações nesta última fase não apresenta qualquer relação com a duração do episódio epileptiforme (Child, 2012).

Para além das crises epiléticas, os animais de companhia, podem ser afetados por outros eventos paroxísticos que, muitas vezes, geram confusão entre si (síncope, fraqueza muscular, distúrbios vestibulares, distúrbios do sono, alterações de movimento) (Volk, 2014). A realização de uma anamnese meticulosa, bem como de exames de diagnóstico para diferenciar estas situações é essencial para obter o diagnóstico mais correcto (Thomas, 2010; Taylor, 2014). Na síncope, verifica-se perda de consciência e de tônus muscular de forma transitória, devido a uma deficiente oxigenação cerebral. Esta alteração inicia e termina de forma espontânea e, ao contrário das crises epiléticas, é de curta duração e sem o período pródromo e pós-*ictus* (Volk, 2014). Normalmente, encontra-se associada a

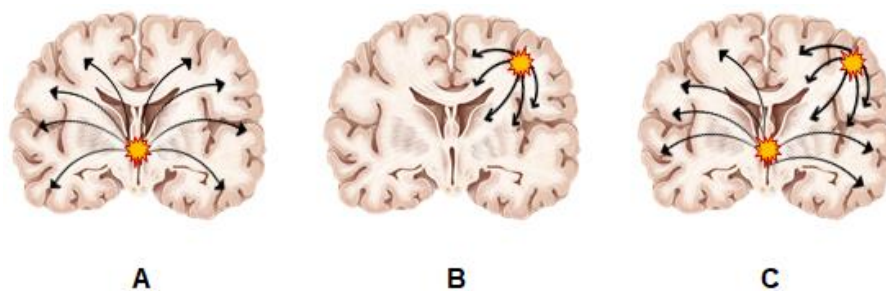
afeções cardíacas e/ou pulmonares (Platt, 2014a). Quando ocorre fraqueza muscular, não há perda de consciência, podendo estar relacionada com hipoglicémia, hipoadrenocorticismo, distúrbios hidroelectrolíticos ou até mesmo com exercício físico intenso (Taylor, 2014). Nos distúrbios vestibulares, o animal pode exibir sinais clínicos característicos como *head tilt*, perda de equilíbrio ou nistagmo, não se verificando perda de consciência (Thomas, 2010). A narcolepsia e a cataplexia são dois exemplos de distúrbios do sono que ocorrem em animais de companhia e que podem ser despoletados por situações de excitação. A narcolepsia consiste numa perturbação neurológica crónica em que o animal adormece com frequência, sendo possível acordar deste estado de sonolência se for estimulado (barulho, movimento). A cataplexia caracteriza-se por um episódio repentino e involuntário de fraqueza muscular, que afecta a maioria dos músculos (Platt, 2014a; Volk, 2014).

### 1. Classificação semiológica de crises epilépticas

Para a correcta classificação de uma crise epiléptica é fundamental uma descrição detalhada de todas as alterações observadas ou sentidas durante, antes e após a crise. Em Medicina Veterinária, esta descrição baseia-se apenas na observação, não sendo possível o conhecimento da totalidade das sensações experimentadas por parte do paciente (Sanders, 2015). Para além desta limitação, também o facto de ser, na maioria das vezes, unicamente o proprietário do animal a presenciar a crise, resulta em perda de informação (de Risio, 2014a).

Tanto em Medicina Veterinária, como em Medicina Humana, não existe uma classificação das crises epilépticas aceite por toda a comunidade de especialistas, daí que se encontre em constante atualização. Em 2015, a IVETF procedeu a uma nova revisão, subdividindo os tipos de crise em generalizadas (convulsivas e não convulsivas), focais e focais com evolução para generalizadas (Figura 1) (Berendt et al, 2015). Mais recentemente, em 2017, a ILAE publicou um consenso relativo a esta classificação, no entanto por ser adaptado a Medicina Humana não é aqui apresentado (Fisher et al, 2017).

Figura 1. Esquema ilustrativo dos diferentes tipos de crises epilépticas (Original).



Legenda: A- Alteração elétrica associada a uma crise generalizada; B- Alteração elétrica associada a uma crise focal; C- Alteração elétrica associada a uma crise focal com evolução para crise generalizada.



## **1.1. Crises Epiléticas Generalizadas**

Por definição, as crises epiléticas generalizadas ocorrem devido à ativação simultânea dos dois hemisférios cerebrais (Brewer, 2017), observando-se alterações bilaterais (Figura 1A) (Chrisman et al, 2003; Chandler, 2006). Na maioria destas crises, ocorre perda de consciência e algumas manifestações características como salivação, micção ou defecação, exceto no caso das crises mioclónicas e atónicas (Podell, 1999). Estas podem ser subdivididas de acordo com a presença ou ausência de fenómenos convulsivos em convulsivas (tónico-clónica, tónica, clónica, mioclónica) e não convulsivas (atónicas, ausência) (March, 1998).

### **1.1.1. Convulsivas**

As crises tónico-clónicas são as mais comuns em canídeos (Licht et al, 2007; Taylor, 2014). Numa fase inicial, ocorre a contração tónica dos músculos de todo o corpo, o que resulta na queda do animal com os membros em extensão e rígidos. Também se verifica a perda da consciência e a alteração da respiração, podendo verificar-se apneia e, conseqüentemente, cianose das mucosas. Esta fase é breve, de 10 a 60 segundos, instalando-se, de seguida, a fase clónica caracterizada por uma breve contração muscular involuntária de forma repetitiva e regular, com uma frequência de 2 a 3 ciclos por segundo. Estas duas fases podem alternar entre si, podendo observar-se sinais autonómicos como hipersalivação, midríase, defecação ou micção (de Risio 2014a; Sanders, 2015). Normalmente os animais vocalizam, arrancam o próprio pêlo, ficam mais agressivos, ansiosos, medrosos e podem procurar uma maior atenção por parte do proprietário (de Risio, 2014a). O pós-*ictus* caracteriza-se por um estado de tranquilidade em que o paciente regressa ao estado normal ou de confusão, agressividade, desorientação, letargia, sono profundo, cegueira, fome ou sede (Lorenz & Kornegay, 2004).

As crises tónicas e as crises clónicas podem ocorrer em separado, sem qualquer tipo de associação, no entanto, em ambas, identifica-se a perda de consciência e algumas alterações autonómicas. O pródromo e o pós-*ictus* são idênticos aos já descritos nas crises tónico-clónicas (Sanders, 2015). Estes dois tipos de crise não se observam com tanta frequência em cães (Licht et al, 2002; de Risio, 2014a).

Por último, ainda dentro do grupo das crises generalizadas, encontram-se as crises mioclónicas que consistem numa ou em múltiplas contrações musculares súbitas e breves de um ou vários músculos/grupos musculares (axial, membros, distal) (Marsh, 2013; Berendt et al, 2015), sem perda de consciência (de Risio, 2014a).

### **1.1.2. Não Convulsivas**

Nas crises atônicas, verifica-se uma perda súbita do tônus postural (Marsh, 2013), que pode afetar apenas uma parte específica ou a totalidade do corpo, com o colapso do animal (de Risio, 2014a).

As crises de ausência caracterizam-se por lapsos breves e súbitos de consciência, sem perda do tônus postural. Estas alterações são pouco frequentes em animais de companhia e são muito difíceis de serem reconhecidas, daí que em Medicina Veterinária este termo não apresente um elevado grau de importância (Lorenz & Kornegay, 2004).

### **1.2. Crises Epiléticas Focais**

As crises epiléticas focais subdividiam-se em simples ou complexas, de acordo com a preservação ou o comprometimento da consciência, respetivamente (Marsh, 2013). Em 2015, a IVETF sugeriu a alteração desta classificação devido à limitada capacidade de avaliação do comprometimento da consciência em animais de companhia (Berendt et al, 2015).

A crise focal ocorre numa região delimitada do cérebro (Brewer, 2017), iniciando-se num grupo de neurónios com descargas anómalas localizados nessa região (foco epilético) (Figura 1B) (Chrisman et al, 2003; Lowenstein, 2009). Em 2010, a ILAE referiu que este foco se encontra limitado apenas a um hemisfério cerebral, podendo ser bem localizado ou estar distribuído de forma mais ampla dentro do hemisfério (Berg et al, 2010).

Os sinais observados refletem a zona do cérebro afectada (March, 1998) e podem incluir alterações motoras, autonómicas e comportamentais, que podem ocorrer isoladas ou combinadas (Chandler, 2006; de Risio, 2014a). As alterações motoras são facilmente reconhecidas pois consistem em episódios involuntários que envolvem um músculo/grupo muscular (contrações faciais, movimentos oscilatórios da cabeça ou do tronco, contração/flexão de um único membro, abertura do maxilar, piscar os olhos) (Berendt et al, 2015). A nível das modificações autonómicas, o vômito, a hipersalivação e as náuseas são alterações características da componente epigástrica. A dilatação pupilar, a incontinência urinária e a produção lacrimal excessiva foram outras alterações identificadas com mais frequência (Berendt, Gredal & Alving, 2004). O Homem pode demonstrar alterações psíquicas ou sensoriais que, no caso dos animais, resultam num breve episódio de alteração comportamental (ansiedade, medo, maior procura do dono, inquietação) (Berendt et al, 2015). Em algumas raças, como é o caso do *Bull Terrier*, estas alterações são de maior gravidade, podendo ir desde uma maior agressividade até distúrbios obsessivos compulsivos, como perseguir a própria cauda (Dodman et al, 1996).

### **1.3. Crises Epiléticas Focais com evolução para Crises Epiléticas Generalizadas**

As crises focais podem alastrar-se e comprometer ambos os hemisférios cerebrais, produzindo uma crise generalizada (Figura 1C) (Lowenstein, 2009; Berendt et al, 2015). Inicialmente, revelam-se breves alterações motoras, autonómicas e/ou comportamentais que, por vezes, de tão rápidas que são se tornam praticamente impercetíveis, seguindo-se a sua generalização (Sanders, 2015).

## **2. Fisiopatologia**

Apesar das crises epiléticas poderem ser provocadas por vários fatores, estas refletem sempre atividade elétrica anómala a nível dos neurónios do SNC (Berendt, 2004; Fisher et al, 2005). Como referido anteriormente, esta atividade é provocada por um agregado de neurónios com descargas anormais, excessivas e hipersincronizadas, capazes de se coordenarem entre si e recrutarem neurónios adjacentes (Fisher et al, 2005). A este processo encontram-se associados diversos mecanismos, desde predisposição genética até mecanismos fisiopatológicos específicos, capazes de afetar a estabilidade neuronal (Huff & Fountain, 2011).

O potencial de repouso (PR) e o potencial de ação (PA) da membrana neuronal são influenciados por correntes iónicas e por canais de iões (Klein & Cunningham, 2007).

No PR, a diferença elétrica entre o exterior e o interior da membrana neuronal (-70 mV) é mantido pela bomba sódio-potássio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ), pela permeabilidade diferencial da membrana e pela retenção de uma maior quantidade de aniões no interior da célula (March, 1998). O PR pode ser alterado, de acordo com o neurotransmissor libertado pelo neurónio pré-sináptico (Badawy, Harvey & Macdonell, 2009), o que tem como resultado diferentes tipos de potencial pós-sináptico. Se a sinapse for excitatória, ocorre a abertura dos canais de  $\text{Na}^+$  permitindo a sua entrada, o que resulta na despolarização da membrana, denominando-se potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). Se, por outro lado, a sinapse for inibitória, verifica-se a abertura de canais de cloro ( $\text{Cl}^-$ ) que permitem o seu influxo, obtendo-se uma membrana hiperpolarizada, designando-se potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) (Klein & Cunningham, 2007). Os principais neurotransmissores excitatórios são o glutamato, aspartato, serotonina, noradrenalina e adrenalina e os inibitórios são ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina (Badawy et al, 2009). No SNC, o principal neurotransmissor excitatório é o glutamato e o principal inibitório é o GABA (Chandler, 2006). O glutamato apresenta três recetores: AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazopropiónico), NMDA (N-metil D-aspartato) e cainato (ácido caínico), cuja ativação predispõe para o desenvolvimento do potencial de ação (Badawy et al, 2009). No caso do GABA, existem dois tipos de recetores que podem sofrer ativação: os recetores  $\text{GABA}_B$  que se encontram ligados aos canais de  $\text{K}^+$ , permitindo o seu efluxo e os recetores  $\text{GABA}_A$

associados aos canais de  $\text{Cl}^-$  que induzem o seu influxo, contribuindo para um estado de hiperpolarização (Goiz-Márquez et al, 2008).

O PA só se desenvolve se a soma do PEPS e do PIPS for superior ao limiar de excitação (Klein & Cunningham, 2007; Badawy et al, 2009). Este caracteriza-se por uma despolarização rápida por abertura dos canais de  $\text{Na}^+$ , permitindo a passagem das cargas positivas para o interior do axónio (Klein & Cunningham, 2007). Assim, o potencial de membrana passa de um valor negativo de  $-70\text{mV}$ , característico do PR, para um positivo, de  $+30\text{ mV}$  (Badawy et al, 2009). A esta fase segue-se a repolarização gradual, com o fecho dos canais de  $\text{Na}^+$  e abertura de canais de  $\text{K}^+$  (Guyton & Hall, 2006).

As crises epiléticas não ocorrem em situações normais devido a mecanismos responsáveis pela manutenção da estabilidade (circuitos inibitórios, esgotamento da sinapse) a nível do SNC (Guyton & Hall, 2006). No entanto, em determinadas situações, estes podem ser perturbados (Lowenstein, 2009) por determinados fatores: desequilíbrio entre mecanismos excitatórios e inibitórios no cérebro, a favor dos primeiros (Lorenz & Kornegay, 2004); modificação estrutural/funcional da membrana dos neurónios (Platt, 2014b) ou alterações na concentração de iões e/ou neurotransmissores e na disponibilidade de glucose e oxigénio. Também determinados fármacos ou tóxicos e até alguns fatores genéticos podem influenciar o seu desenvolvimento (Sanders, 2015).

Nas crises focais, os neurónios do foco epilético caracterizam-se por um estado de despolarização exagerado e prolongado (alguns milissegundos), associado a uma elevada frequência de picos de PA rápidos, chamados de disparos explosivos. A este fenómeno dá-se o nome de alteração paroxística de despolarização (March, 1998; Badawy et al, 2009). As células nervosas desta área podem recrutar outros agregados neuronais e, consequentemente, serem alvo de excitação síncrona, aumentando consideravelmente o número de neurónios envolvidos na crise (Podell, 2004; Marsh, 2013). Os mecanismos que permitem que ocorra sincronização entre os diferentes neurónios são as interações sinápticas químicas, a comunicação elétrica por *gap junctions* e as conexões efáticas (Chandler 2006; Timofeev, Chauvette & Sottani, 2014). Os sintomas tornam-se evidentes quando um número suficiente de neurónios se encontra afetado, dependendo da área do cérebro envolvida (Marsh, 2013). Na origem da alteração paroxística de despolarização, encontram-se envolvidos o influxo de  $\text{Na}^+$  e de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (March, 1998). A atividade epileptiforme associa-se a uma concentração de  $\text{K}^+$  extracelular aumentada (Platt, 2014b), o que resulta na diminuição da sua saída do interior da célula contribuindo para a despolarização. Assim, os canais de  $\text{Ca}^{2+}$  dependentes da voltagem são ativados, ocorrendo o seu influxo (Badawy et al, 2009). Um aumento da concentração intracelular de  $\text{Na}^+$  e de  $\text{Ca}^{2+}$  permite a ativação de correntes de  $\text{K}^+$  para o exterior, responsáveis por um estado de hiperpolarização (Timofeev et al, 2014). Desta forma, ocorre a diminuição da excitabilidade neuronal, terminando a atividade epileptiforme. Na suspensão da crise também podem

intervir a inativação das correntes de entrada deste mesmo ião, a atividade dos recetores GABA, as correntes de influxo de  $\text{Cl}^-$  e a depleção de substratos energéticos (Badawy et al, 2009; Platt, 2014b).

A progressão das crises focais pode ser influenciada por mecanismos como a potenciação a longo prazo ou fenómenos de *kindling* e de foco em espelho (Goiz-Márquez et al, 2008). A potenciação a longo prazo consiste no fortalecimento das comunicações sinápticas entre neurónios, tendo por base a sua memória (Sanders, 2015). O *kindling* é um processo que decorre da estimulação repetida de uma determinada zona do cérebro resultando na sensibilização progressiva desta para desenvolvimento de novas crises (March, 1998; Muñana, 2013). No foco espelhado, ocorre o desenvolvimento de um segundo foco de atividade epileptiforme numa região homóloga do hemisfério contralateral (March, 1998).

Nas crises generalizadas, verifica-se a participação dos dois hemisférios cerebrais (March, 1998), sugerindo-se o seu início ao nível do córtex cerebral (Goiz-Márquez et al, 2008). As causas desta atividade difusa podem dever-se a disfunções metabólicas como a redução da inibição mediada pelo GABA ou a potenciação da excitação mediada pelo glutamato (Lorenz & Kornegay, 2004), à disfunção de canais iónicos (Goiz-Márquez et al, 2008) ou a alterações no desenvolvimento do cérebro (March, 1998).

### **3. Etiologia**

O equilíbrio entre os neurónios do SNC pode ser perturbado por uma variedade de mecanismos. Desta forma, podem ser identificadas diferentes etiologias capazes de desencadear crises epiléticas (Lowenstein, 2009). Estas são classificadas, de acordo com a origem da alteração, em intracranianas e extracranianas (Sines, 2018). Através da análise de uma amostra populacional, Rusbridge (2014) concluiu que a prevalência da epilepsia devido a patologia intracraniana (excluindo a epilepsia idiopática) é de 27% em cães, sendo estes valores mais diminuídos, de 5%, para causas extracranianas. No que diz respeito à epilepsia idiopática, esta foi a mais identificada, em 68% da amostra (Rusbridge, 2014).

#### **3.1. Origem Intracraniana**

As causas de origem intracraniana são assim denominadas quando a causa primária da crise epilética se encontra localizada no cérebro (Sines, 2018) e correspondem à causa encontrada com mais frequência em cães (Rusbridge, 2014). As alterações intracranianas podem ser classificadas em congénita, idiopática, infeção, inflamatória, neoplásica, física e, ainda, vascular, de acordo com a causa que deu origem à crise epilética (Tabela 1) (Child, 2012; Gough & Murphy, 2015).

Tabela 1. As causas mais frequentes das alterações intracranianas que podem provocar crises epilépticas em canídeos (adaptado de Gough & Murphy, 2015).

Etiologia	Causas mais frequentes
Congénita	Hidrocefalia; Lisencefalia; Acidúria orgânica; Lipofuscinose ceróide neuronal; Quisto aracnóide
Idiopática	
Infeção	Bacteriana ( <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> ) Rickettsial ( <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Erlichia spp.</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i> ) Fúngica (aspergilose, blastomicose, criptococose, coccidioidomicose, histoplasmoses, mucormicose) Viral (esgana, raiva) Parasitária ( <i>Cuterebra</i> , <i>Dirofilaria</i> , <i>Angiostrongylus vasorum</i> ) Protozoária (neosporose, toxoplasmose)
Inflamatória	Meningoencefalite granulomatosa, necrosante, de etiologia desconhecida
Neoplásica	Primária (astrocitoma, carcinoma do plexo coróide, ganglioneuroblastoma, meduloblastoma, meningioma, oligodendroglioma, ependimoma) Secundária por: metastização ou extensão de estruturas próximas
Física	Trauma
Vascular	Acidente vascular: isquémico, hemorrágico

### 3.1.1. Congénita

A designação de congénito refere-se a qualquer doença ou malformação adquirida no período de gestação, que pode resultar de alterações genéticas ou de influências externas durante este período (toxinas, infeções, má nutrição) (O'Brien & Coates, 2010).

A hidrocefalia é uma alteração neurológica que pode ser congénita ou adquirida (por infeção/inflamação cerebral ou neoplasia) comum em cães (Coates, Axlund, Dewey & Smith, 2006). Esta consiste na acumulação de líquido cefalorraquidiano (LCR) no sistema ventricular devido ao impedimento da sua absorção para a corrente sanguínea, podendo ser obstrutiva ou não obstrutiva. Na obstrutiva ocorre um bloqueio na passagem do LCR que se pode verificar ao nível da comunicação dos ventrículos laterais com o terceiro ventrículo (forâmen interventricular) ou, mais frequentemente, entre o terceiro e quarto ventrículos (ducto mesencefálico). Se a obstrução for apenas num único forâmen interventricular, resulta numa dilatação unilateral do ventrículo lateral. Por outro lado, se ocorrer no ducto mesencefálico, os dois ventrículos laterais, bem como o terceiro dilatam. Na não obstrutiva, observa-se a dilatação de todo o sistema ventricular (O'Brien & Coates, 2010; Taylor, 2014). Em canídeos, as raças que desenvolvem com mais frequência a forma congénita são as miniaturas e os braquicéfalos (*Yorkshire Terrier*, *Bulldog Inglês*, *Bichon Maltês*, *Lhasa*

*Apso, Chihuahua, Toy Poodle, Boston Terrier, Spitz Alemão, Pug, Pequinês e Cairn Terrier*) (Coates et al, 2006). As manifestações clínicas incluem alterações comportamentais, ataxia, crises epiléticas, dificuldade de aprendizagem, *circling* e, em casos mais graves, tetraparésia, nistagmo e *head tilt*. Cerca de 30% dos cães diagnosticados com hidrocefalia congênita não se apresentam sintomáticos até aos 2 anos de idade (Taylor, 2014).

A lisencefalia é uma condição rara na formação do cérebro com ausência das circunvoluções normais do córtex cerebral, ou seja, das concavidades e saliências naturais deste, resultando num córtex cerebral liso (de Lahunta & Glass, 2009). Os animais afetados podem desenvolver alterações comportamentais/visuais e défices propriocetivos, para além das crises epiléticas, que apenas foram verificadas após o primeiro ano de idade. Esta condição foi registada em algumas raças de cães (*Lhasa Apso, Fox Terrier* de pêlo cerdo, *Setter* Irlandês) (Lorenz & Kornegay, 2004).

A acidúria orgânica é caracterizada pela acumulação de ácidos orgânicos anormais. Ao longo do tempo, têm sido identificados alguns casos relacionados com esta alteração em canídeos: acumulação de ácido malónico num cão Maltês (O'Brien et al, 1999) e acidúria L-2-hidroxiglutarica em cães *Staffordshire Terrier* (Abramson et al, 2003; Child, 2012). Um sinal comum verificado nestas duas situações foi o desenvolvimento de crises epiléticas (O'Brien et al, 1999; Abramson et al, 2003).

A lipofuscinose ceróide neuronal é caracterizada pela deposição de proteínas com autofluorescência no interior dos lisossomas neuronais e noutros tipos celulares. O nome dado a esta afeção tem origem na sua similaridade com dois pigmentos: a lipofuscina e os ceróides (Mitchinson & Mole, 2001). Apesar disso, estes não se encontram com frequência, sendo o ATP mitocondrial e as proteínas ativadoras dos esfingolípídeos (A e D) os mais observados. Existem evidências da sua influência nas funções mitocondriais e sinápticas, o que pode explicar o padrão neurológico observado (O'Brien & Coates, 2010). O primeiro sinal detetável é a alteração da visão, podendo observar-se outros como alterações comportamentais (confusão, agressão), crises epiléticas, bruxismo, hipermetria, ataxia (Goebel, Bilzer, Dahme & Malkusch, 1988).

Os quistos aracnóides, tal como o nome indica, localizam-se na membrana aracnóide que se separa, permitindo a acumulação localizada de LCR. Estes são pouco frequentes em animais de companhia, sendo observados principalmente em canídeos de raça pequena, especialmente em braquicéfalos. No Homem, os quistos podem ocorrer em várias localizações, mas em canídeos apenas foram reportados casos de quistos a nível da fossa caudal. Os sinais mais frequentes são crises epiléticas, ataxia, *head tilt*, nistagmo, paraparésia, tetraparésia, alterações visuais e dor cervical (Dewey et al, 2009).

### **3.1.2. Idiopática**

A epilepsia idiopática é caracterizada por episódios de crises epiléticas recorrentes sem uma causa aparente. No caso dos canídeos esta é a causa mais comum de crises epiléticas (Child, 2012).

A primeira crise ocorre geralmente entre 1 e 5 anos de idade (Brewer, 2017), podendo ocasionalmente, ocorrer após os 6 meses ou até aos 10 anos de idade (Thomas, 2010).

As crises focais e as crises focais com evolução para generalização, não eram associadas à epilepsia idiopática devido ao facto de os casos reportados serem sempre relativos a crises, na sua maioria generalizadas tónico-clónicas. Atualmente, já se reconhece que a epilepsia idiopática pode provocar os três tipos de crises epiléticas (Chandler, 2006). A frequência destas varia com a raça e de animal para animal, porém, os intervalos de tempo entre elas costumam ser regulares. Normalmente, as crises encontram-se associadas a situações em que o animal está a dormir, a adormecer ou a acordar. Determinados estímulos como sons, excitação ou exercício também podem desencadear a crise (Taylor, 2014).

Em algumas raças, existem fortes suspeitas de predisposição genética no desenvolvimento de epilepsia idiopática (Chandler, 2006).

O diagnóstico de epilepsia idiopática é de exclusão. Para que as crises possam ser assim classificadas, é necessário que sejam recorrentes, que os exames físico, oftalmológico e neurológico estejam normais, as análises sanguíneas não apresentem alterações e que tanto a ressonância magnética nuclear (RMN) como a análise do LCR não revelem alterações consideráveis. Porém, é importante ter em atenção que crises prolongadas ou *status epilepticus*, podem gerar anomalias neurológicas e alterações na RMN (Chandler, 2006). A idade à primeira crise epilética, a raça do animal e a história familiar podem ser sugestivas desta doença (de Risio et al, 2015).

### **3.1.3. Infecção**

A presença de agentes infecciosos (bactérias, fungos, vírus, parasitas, protozoários, *rickettsias*) pode resultar em alterações neurológicas devido ao efeito de massa ou à libertação de toxinas e mediadores inflamatórios (Dewey, 2010).

#### **3.1.3.1. Bacteriana incluindo rickettsias**

A meningoencefalite por infecção bacteriana é pouco comum em animais de companhia, resultando, normalmente, da extensão de uma infecção a partir de um local extraneural (ouvido médio, olho, seios nasais). As bactérias que ocorrem nestas situações não têm predileção para o sistema nervoso. Os organismos mais frequentemente implicados são *Nocardia*, *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus spp* e *Streptococcus spp*. Os sinais clínicos ocorrem de forma muito rápida, podendo observar-se casos de pirécia, dor cervical, alterações sistémicas e neurológicas. A presença de uma infecção bacteriana requer a



aplicação da terapêutica adequada, o mais rapidamente possível, no entanto, esta só deve ser iniciada quando os resultados das culturas estão disponíveis. A chave para uma terapêutica de sucesso em infecções bacterianas é a elaboração de um diagnóstico precoce e a rápida instituição de terapêutica agressiva (Dewey, 2010, Taylor, 2014).

As rickettsias são bactérias classificadas como parasitas intracelulares obrigatórios de alguns artrópodes. A febre da carrapa deve-se à infecção por *Rickettsia rickettsii*, na qual se desenvolvem anomalias neurológicas. Na infecção por *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum* e *Ehrlichia ewingii*, pertencentes à ordem *Rickettsiales*, também se encontram descritas alterações neurológicas (alteração da consciência, ataxia, parésia, tremores, sinais vestibulares e crises epiléticas), podendo ocorrer envolvimento sistémico (Taylor, 2014).

### **3.1.3.2. Fúngica**

As infecções fúngicas sistémicas podem disseminar-se para o sistema nervoso. As manifestações dependem do fungo em questão, mas de uma forma geral, incluem febre, perda de peso, alterações respiratórias, gastrointestinais e neurológicas (mudança comportamental, crises epiléticas, *circling*, parésia) (Taylor, 2014).

As infecções micóticas mais frequentes são aspergilose, blastomicose, criptococose, coccidioidomicose, histoplasmose e mucormicose. Na sua maioria, não são capazes de desenvolver unicamente sinais neurológicos, com exceção do *Cryptococcus neoformans* (Taylor, 2014). Este corresponde ao organismo fúngico mais comumente associado a meningoencefalite em cães (Dewey, 2010). O local inicial da infecção ocorre a nível da cavidade nasal, podendo progredir para o SNC por extensão através da lâmina cribiforme ou por via hematogénea (Sykes et al, 2010).

### **3.1.3.3. Viral**

Das infecções virais que atingem o SNC destacam-se a esgana e a raiva em canídeos (Gough & Murphy, 2015).

O vírus que provoca a doença da esgana é da família *Paramyxoviridae*, do género *Morbilivirus*, cuja transmissão ocorre por contacto direto ou por via aerógena. Na evolução da infecção, ocorre o desenvolvimento de 4 formas da doença, de acordo com os locais de disseminação do vírus, sempre pela seguinte ordem: forma epitelial, forma respiratória, forma entérica e forma nervosa (SNC, olho, pele) (Crawford & Sellon, 2010). Assim, os sinais clínicos também sucedem de forma gradual, inicialmente febre-bifásica, letargia, desidratação, rinorreia, tosse, dispneia, pneumonia, vômito, diarreia hemorrágica/mucóide. Os sinais neurológicos só aparecem cerca de 1 a 3 semanas após a recuperação dos sinais sistémicos, ou até mesmo meses depois, caracterizando-se por crises epiléticas, ataxia, hipermetria, paraparésia/tetraparésia e dor cervical aguda. Estes sinais, por norma, não se

encontram associados a lesões dermatológicas de dermatite pustular e vesicular, ao contrário da hiperqueratose (Greene & Vandeveld, 2012).

O agente da raiva é o *Lyssavirus*, da família *Rhabdoviridae*, transmitido pela mordedura de um animal infectado com o vírus. A multiplicação viral ocorre nos miócitos da zona da mordedura, atingindo posteriormente o SNC (Greene, 2012). Os sinais iniciais são inespecíficos e incluem letargia, diarreia e vômito, correspondendo à fase prodrômica com duração de 2 a 3 dias. Esta fase pode ser seguida pela furiosa, em que o animal demonstra agressividade, agitação, hipersalivação e crises epiléticas. Na fase parálitica desenvolvem paralisia que se inicia na cabeça e pescoço, progredindo para o resto do corpo (Taylor, 2014). Esta revela uma elevada taxa de mortalidade (Greene, 2012), porém, a vacinação cada vez mais frequente tem permitido uma diminuição da prevalência de casos de raiva nestes pacientes (Taylor, 2014).

#### **3.1.3.4. Parasitária incluindo protozoários**

As meningoencefalites parasitárias podem ser provocadas por migrações erráticas do género *Cuterebra* ou *Dirofilaria*, que atingem o SNC. A migração e o crescimento destes parasitas são responsáveis pelos danos no parênquima cerebral, resultando em alterações neurológicas (Meireles, Paulos & Serrão 2014; Rutland, Byl, Hydeskov, Minitier & Johnson, 2017). A angiostrongilose provocada por um nemátode metastrongilóide, o *Angiostrongylus vasorum* (Paulos, Silva & Meireles, 2015), pode ser assintomática ou ser associada a alterações cardio-respiratórias, hematológicas e neurológicas. As alterações da coagulação, induzidas por este parasita, provocam o desenvolvimento de hemorragias, petéquias, equimoses e hematomas, em diversas áreas do organismo, sendo o SNC possivelmente afetado. Os sinais neurológicos são atribuídos à hipóxia cerebral por insuficiência cardíaca ou à hemorragia do SNC. Destes, os mais frequentes são as crises epiléticas, paralisia dos membros, ataxia, défices proprioceptivos, fraqueza, alteração comportamental e alterações oculares (Nabais, 2012).

Em infeções por protozoários, destaca-se a neosporose e a toxoplasmose (Taylor, 2014). Estas são provocadas por dois parasitas que costumam ser confundidos entre si devido à sua semelhança morfológica, porém, as afeções que causam são distintas (Lappin, 2010). O *Neospora caninum* é um parasita que pode afetar canídeos, sendo este o único hospedeiro definitivo conhecido. A maioria dos casos observados foram descritos em Labrador Retriever, Boxer, Greyhound, Golden Retriever e Basset hound (Dubey, 2003). Nesta infeção, identifica-se a presença de quistos de *N. caninum* no cérebro e lesões de miosite não supurativa com taquizóitos no sistema nervoso, coração e musculatura, sendo assim compreensível as alterações musculares e neurológicas que este organismo é capaz de provocar (Dubey et al, 1998). Os casos de jovens infectados de forma congénita revelam-se com maior gravidade, com parésia dos membros que pode evoluir para paralisia, dificuldade

na deglutição, flacidez e atrofia muscular, podendo ocorrer falência cardíaca. Em animais mais velhos, a afeição desenvolve-se, principalmente, por reativação de quistos da infecção crônica ou por ingestão de tecidos com quistos, apresentando sinais de envolvimento do SNC (ataxia, hipermetria, tremores, crises epiléticas, sinais vestibulares e paraparésia/tetraparésia) (Dubey, 2003). No que diz respeito à toxoplasmose, ao contrário da neosporose, o cão é o hospedeiro intermediário (Dubey, 2004). As manifestações clínicas dependem do local de disseminação do parasita, sendo o tecido muscular, pulmonar e nervoso os mais afetados (Dubey, 2004; Galvão, Vaconcellos, Navarro & Bresciani, 2014). Os sinais neurológicos mais frequentes são crises epiléticas, *circling*, tremores, ataxia, parésia, paralisia (Lappin, 2010) e em algumas situações mudança comportamental (apatia, agressividade). As alterações oculares em canídeos são raras (Galvão et al, 2014).

#### **3.1.4. Inflamatória**

A meningoencefalite consiste num processo inflamatório do cérebro e das meninges, que pode ser, ou não, de origem infecciosa. Apesar de existirem inúmeras causas infecciosas que provocam esta afeição, referidas anteriormente, não são estas que se revelam com mais frequência (Chrisman et al, 2003). Das não infecciosas, destaca-se a meningoencefalite granulomatosa (MEG), a necrosante (MEN) e de causa desconhecida. Os sinais clínicos dependem da localização anatômica e da gravidade do processo inflamatório, sendo os mais prevalentes a dor e a rigidez cervical que resultam em relutância em caminhar, cifose e movimentos diminuídos da zona da cabeça e do pescoço. Para além destes, podem ser observadas disfunções vestibulares, crises epiléticas, hipermetria e alterações da consciência (Taylor, 2014).

A MEG é uma afeição inflamatória bastante comum em canídeos (Lorenz & Kornegay, 2004) que afeta principalmente jovens adultos, entre 2 e 6 anos de idade, de raças pequenas (*Poodles* e *Terriers*) (de Lahunta & Glass, 2009; Taylor, 2014). Esta pode apresentar três formas clínicas, a multifocal, a focal e a ocular, apresentadas por ordem decrescente de frequência (Dewey, 2010). Na tomografia axial computadorizada (TAC) e na RMN, a maioria das imagens do cérebro demonstram lesões únicas/múltiplas ou áreas de aumento de contraste com margens indefinidas (Taylor, 2014).

A MEN é caracterizada por múltiplas lesões necróticas cavitárias não supurativas no cérebro, com envolvimento das meninges (Dewey, 2010). Esta afeta essencialmente canídeos das raças *Pug* e *Maltês*, desde os 2 meses até aos 10 anos de idade (Lorenz & Kornegay, 2004; Taylor, 2014). No entanto, esta afeição também tem sido reportada noutras raças como *Chihuahua*, *Shih-Tzu*, *Pequinês* e *Papillon* (Dewey, 2010). Neste tipo de meningoencefalite, as crises epiléticas são geralmente a primeira manifestação clínica a ser observada. A destruição neuronal é grave e sem a correta terapêutica, os animais entram

em *status epilepticus*. No diagnóstico por imagem, obtêm-se as imagens das cavitações características (Taylor, 2014).

Quando não é possível obter um diagnóstico definitivo tendo por base as informações do paciente (raça, idade), os sinais clínicos, resultados laboratoriais e de imagem, a distinção do tipo de meningoencefalite torna-se impraticável, optando-se, nestes casos, pela designação de meningoencefalite de etiologia desconhecida (Taylor, 2014).

### 3.1.5. Neoplásica

As neoplasias intracranianas são classificadas em primárias e secundárias (por metastização ou por extensão de estruturas próximas) (O'Brien & Coates, 2010). O risco de desenvolvimento desta afeção é de 14,5 em 100,000 cães, sendo mais frequente em pacientes de idade superior a 5 anos. As crises epiléticas são bastante comuns nestas situações, podendo ser o primeiro sinal a ser detetado (Lorenz & Kornegay, 2004).

Os tumores intracranianos primários incluem todos os que se localizam no cérebro e que têm origem nas meninges ou no tecido neuroepitelial (Tabela 2). Em geral, os sinais provocados devem-se à alteração do tecido cerebral circundante em consequência do crescimento do tumor ou do resultado dos efeitos peritumorais (edema, comprometimento do fluxo sanguíneo). Com o evoluir da neoplasia, os sinais clínicos podem modificar-se, o que reflete danos causados pela neoplasia no sistema nervoso (O'Brien & Coates, 2010; Taylor, 2014).

Tabela 2. Classificação dos tumores intracranianos primários de acordo com a origem e alguns exemplos das neoplasias mais frequentes (adaptado de O'Brien & Coates, 2010).

Tecido neuroepitelial	Meninges
Astrocitoma; Oligodendroglioma; Oligoastrocitoma; Carcinoma do plexo coróide; Papiloma do plexo coróide; Ependimoma; Meduloblastoma; Ganglioneuroblastoma	Meningioma; Tumor mesenquimal; Hemangioblastoma; Linfoma maligno; Germinoma; Teratoma

As raças que apresentam um risco mais elevado de desenvolver tumores intracranianos primários são *Golden Retriever*, *Boxer* e *Dobermann* (Snyder, Shofer, Winkle & Massicotte, 2006). Snyder et al (2006) referem que este tipo de tumores afeta principalmente cães em idades mais avançadas, com uma idade média de 9,5 anos, sendo o sinal clínico mais comum o desenvolvimento de crises epiléticas, podendo observar-se, também, alteração da consciência, cegueira e dor cervical. Neste mesmo estudo, os autores verificaram, ainda, que os tumores primários mais frequentes foram os meningiomas (45%), seguindo-se os astrocitomas (17%), os oligodendrogliomas (14%), os tumores do plexo coróide (7%) e o linfoma primário do SNC (4%) (Snyder et al, 2006).

As neoplasias secundárias têm origem inicial em tecidos extraneuronais capazes de invadir o tecido neuronal por extensão de estruturas próximas ou por disseminação sistêmica do tumor primário num local distante (metastização) (O'Brien & Coates, 2010).

Os tumores intracranianos secundários metastáticos têm origem em órgãos como próstata, mama, pulmão, baço (Taylor, 2014). Os tumores secundários por extensão de estruturas próximas podem ter origem no ouvido, seios nasais, pituitária ou esqueleto (Lorenz & Kornegay, 2004).

#### **3.1.6. Física**

Os traumatismos cranianos ocorrem tipicamente em caso de mordedura, atropelamento, pontapeamento, esmagamento ou quando o paciente é alvo de tiros (Friedenberg, Butler, Wei, Moore & Cooper, 2012).

Em pacientes veterinários, após traumatismo craniano é frequente o desenvolvimento de crises epiléticas (Friedenberg et al, 2012). As crises pós-traumáticas podem ser classificadas, de acordo com o tempo que decorre entre o trauma e o seu início, em imediatas (menos de 24 horas após o trauma), precoces (no máximo uma semana após o trauma) ou tardias (uma semana após o trauma). As crises precoces estão diretamente relacionadas com a lesão cerebral, enquanto as tardias ocorrem como resultado de efeitos secundários (hemorragia, cicatrização da cortical) (Agrawal, Timothy, Pandit & Manju, 2006). O traumatismo craniano, na fase aguda, provoca a quebra da barreira hematoencefálica, alteração da perfusão cerebral, aumento da pressão intracraniana e libertação local de citocinas, neurotransmissores excitatórios e outros mediadores. Estes mecanismos revelam-se capazes de potenciar o desenvolvimento de crises epiléticas (Agrawal et al, 2006).

Os resultados de um estudo desenvolvido por Friedenberg et al (2012), revelam que, em canídeos com historial médico de traumatismo craniano, cerca de 3,5% e 6,8% dos animais desenvolveu crises no hospital e fora do hospital, respetivamente.

#### **3.1.7. Vascular**

Com os avanços científicos, reconheceu-se um aumento da frequência das alterações vasculares em Medicina Veterinária, com especial destaque para os acidentes vasculares isquémicos e hemorrágicos (Taylor, 2014).

As alterações isquémicas resultam da oclusão de um vaso sanguíneo intracranial comprometendo o fluxo sanguíneo para a região cerebral que ele irriga (Taylor, 2014). Os acidentes isquémicos podem ser classificados em trombose (formação de um trombo no interior de vasos sanguíneos cerebrais que pode provocar uma obstrução vascular localizada) ou em tromboembolismo (a matéria que forma o trombo é libertada na corrente sanguínea, deslocando-se até aos vasos cerebrais) (Garosi et al, 2005; Taylor, 2014). A

formação de trombos é frequente em vasos comprometidos por aterosclerose, afeção encontrada em canídeos diagnosticados com hipotireoidismo e hiperlipidémia. O tromboembolismo pode ser secundário a doenças sistémicas como sépsis, doença cardíaca, neoplasia ou coagulopatias (O'Brien & Coates, 2010).

As hemorrágicas resultam do sangramento no parênquima cerebral, podendo ser provocadas por parasitas, coagulopatias, hipertensão ou trauma (Taylor, 2014), sendo este último o principal responsável por hemorragias intracranianas. A hipertensão pode ter como resultado a ruptura espontânea de uma pequena artéria penetrante a nível do cérebro, resultando em hemorragia e pode ser secundária a hipertireoidismo, doença renal ou hiperadrenocorticism (O'Brien & Coates, 2010).

### 3.2. Origem Extracraniana

As causas de origem extracraniana de crises epilépticas incluem os fármacos/toxinas e as causas metabólicas e nutricionais (Tabela 3) (Child, 2012; Taylor, 2014).

Tabela 3. Causas mais frequentes das alterações extracranianas em canídeos (adaptado de Gough & Murphy, 2015).

Etiologia	Causas Mais Frequentes
<b>Fármacos/ Toxinas</b>	Plantas (chuva-de-ouro, teixo) Animais ( <i>Hymenoptera</i> ) Pesticidas (inseticidas, herbicidas, rodenticidas, moluscicidas) Metais e Minerais (chumbo) Fármacos (baclofeno, ibuprofeno, metronidazol, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina, anestésicos) Outros (canábis, etilenoglicol, derivados de petróleo)
<b>Metabólico</b>	Distúrbios eletrolíticos (hipernatrémia, hiponatrémia, hipocalcémia); Encefalopatia hepática e urémica; Hipoglicémia; Distúrbios da tiróide
<b>Nutricional</b>	Deficiência em tiamina

#### 3.2.1. Fármacos, xenobióticos e outras substâncias

Uma diversidade de toxinas e de certos fármacos utilizados em Medicina apresentam a capacidade de afetar o SNC e, na sua maioria, de provocar crises epilépticas. A obtenção de um historial completo, a identificação da substância tóxica e/ou farmacológica, bem como a resposta ao tratamento são essenciais para o diagnóstico (Lorenz & Kornegay, 2004).

A intoxicação de cães por plantas é bastante comum devido à sua curiosidade inata, no entanto, são de difícil diagnóstico, pois a maioria destas situações não é presenciada pelo proprietário e nem toda a população tem conhecimento das espécies de plantas a que o animal pode ser exposto. O teixo e a chuva-de-ouro são duas plantas com potencial tóxico e com capacidade de provocar crises epilépticas em canídeos. O teixo, *Taxus baccata*, é uma

espécie de planta da família das taxáceas que possui algumas substâncias tóxicas a nível do tronco, folhas e sementes, com exceção do arilo (fruto). A taxina é um alcalóide que pode ser extraído desta planta e que provoca alterações na condutibilidade elétrica. Na intoxicação por esta planta, os sinais clínicos desenvolvem-se muito rapidamente sendo possível em algumas situações observar-se morte súbita, sem o desenvolvimento de qualquer tipo de sinal (Hovda, 2010a). A intoxicação pela planta chuva-de-ouro, *Laburnum anagyroids*, é provocada por alcalóides quinolizidínicos que se encontram maioritariamente nas sementes. Os sinais desenvolvem-se rapidamente após o seu consumo (Delaporte & Means, 2011). A identificação da espécie da planta, a quantidade e partes ingeridas, há quanto tempo foi ingerida, a raça e a idade do animal são dados extremamente importantes para a formulação de um plano terapêutico (Hovda, 2010a).

A ordem *Hymenoptera* é um dos maiores grupos de insetos, do qual fazem parte as abelhas (família *Apidae*), as vespas e o zangão (família *Vespidae*) e a formiga-de-fogo (família *Formicidae*) (Fitzgerald, 2012a). A mordedura ou a picada destes insetos pode provocar toxicidade ou processos alérgicos em certos animais (Fitzgerald & Flood, 2006). Para a maioria dos mamíferos, estima-se que o valor da dose letal seja de, aproximadamente, 20 picadas/kg (Fitzgerald, 2012a). As reações mais frequentemente observadas são angioedema, dor, prurido, eritema e urticária e, em casos mais graves, paralisia facial, diarreia, alterações respiratórias, insuficiência renal aguda, crises epiléticas e outras alterações neurológicas (Fitzgerald & Flood, 2006).

Um pesticida é uma substância ou mistura de substâncias que pretendem prevenir, destruir, repelir ou diminuir qualquer praga. Apesar dos benefícios da sua utilização, existem alguns riscos devido à limitação da toxicidade específica para uma única espécie, podendo apresentar potencial tóxico para outros animais e para o Homem. O acesso a antídotos específicos, quando existentes, nem sempre é fácil em Medicina Veterinária. No grupo dos pesticidas capazes de provocar crises epiléticas em canídeos encontram-se os inseticidas (carbamato, organofosforados, organoclorados, piretrinas e piretróides), herbicidas (derivados do ácido diclorofenoxiacético 2,4-D), rodenticidas (estricnina) e moluscicidas (metaldeído) (Poppenga, 2011a).

O chumbo é um metal pesado presente no ambiente sob várias formas, capaz de provocar intoxicação em animais (Wisner, 2012). O primeiro sistema afetado é o gastrointestinal, seguindo-se o nervoso e hematopoiético (Poppenga, 2011b). As alterações neurológicas, das quais fazem parte as crises epiléticas, são observadas, principalmente, em animais jovens expostos a grandes quantidades deste metal (Wisner, 2012).

Determinados fármacos prescritos tanto em Medicina Humana como em Medicina Veterinária podem revelar-se tóxicos para os animais, sendo necessária precaução aquando da sua aplicação (Gough & Murphy, 2015). Alguns exemplos destes que podem provocar crises epiléticas em canídeos são o baclofeno, ibuprofeno, metronidazol, antidepressivos

tricíclicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina e certos anestésicos. O baclofeno é um relaxante muscular utilizado na retenção urinária nos canídeos, porém se administrado em doses excessivas pode atingir o SNC onde inibe a substância P (Gwaltney-Brant, 2011). O ibuprofeno (anti-inflamatório não esteróide) é um fármaco com propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas, responsável pela inibição, de forma não seletiva, das ciclooxygenases 1 e 2, bloqueando a conversão do ácido araquidônico em prostaglandina. Se a dose administrada for muito elevada (400 mg/kg ou mais), os animais podem desenvolver sintomatologia neurológica (Richardson, 2000). O metronidazol é um fármaco anti-infeccioso capaz de provocar neurotoxicidade em cães (Fitzgerald, 2012b). O mecanismo de ação capaz de provocar crises epiléticas é desconhecido, contudo, julga-se que a sua afinidade para o neurotransmissor GABA possa desempenhar um papel importante (Nate, 2004). Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam a recaptação de norepinefrina e serotonina pelo neurónio pré-sináptico. Após 30 minutos do contacto com esta substância, iniciam-se os sinais de letargia e ataxia que progride para agitação, vocalização, vômito, taquicardia, arritmias cardíacas, edema pulmonar, dispneia, crises epiléticas, coma e, por vezes, morte. Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina fazem parte dos antidepressivos e, tal como o nome indica, bloqueiam apenas a recaptação de serotonina, o que resulta no aumento da sua concentração nos recetores pós-sinápticos. Em doses elevadas, ocorre estimulação do SNC com possível ocorrência de crises epiléticas (Gwaltney-Brant, 2011). Apesar da atividade epileptiforme decorrente da anestesia ser pouco comum, esta pode ser observada, verificando-se a necessidade de um cuidado acrescido em pacientes com história prévia de crises epiléticas (Ko, 2013; Otto, 2015). A cetamina (composto dissociativo) bem como alguns anestésicos locais, pode induzir excitação ou até mesmo atividade epileptiforme (Ko, 2013) em concentrações plasmáticas elevadas. Os anestésicos voláteis, particularmente o isoflurano e o enflurano, também têm sido relacionados a estas crises, particularmente evidentes quando associados a hipocápnia (Otto, 2015).

Os animais podem ser acidentalmente expostos a drogas (canábis) por ingestão das plantas, cigarros ou alimentos contaminados ou por inalação do fumo. Os sinais começam a manifestar-se 6 a 12 minutos após a inalação ou 30 a 60 minutos após a ingestão. A maioria da sintomatologia - depressão, desorientação, midríase, alterações comportamentais e crises epiléticas – deve-se à acção no SNC (Hovda, 2010b).

Outras substâncias que podem provocar sintomatologia neurológica, com destaque para as crises epiléticas são, por exemplo, o etilenoglicol e os derivados do petróleo (Gough & Murphy, 2015).



### 3.2.2. Metabólico

As alterações metabólicas como a hipoglicémia, os desequilíbrios hidroeletrólíticos e as resultantes de encefalopatia podem provocar crises epiléticas. Nesta categoria, é a encefalopatia hepática (EH) e a hipoglicémia que se encontram com mais regularidade (Lorenz & Kornegay, 2004).

A EH é uma complicação grave de doença hepática associada a manifestações neurológicas. As toxinas provenientes do intestino são normalmente eliminadas pelo fígado, mas em caso de EH deixam de o ser devido a distúrbios que afectam a função deste órgão ou a alterações das conexões normais da circulação sanguínea. Estas substâncias acumulam-se no sangue podendo atingir o cérebro, alterando o seu normal funcionamento (Rylander, 2010). Em canídeos, encontra-se associada a *shunts* portossistémicos, tanto congénitos como adquiridos (hipertensão portal). As manifestações clínicas revelam-se mais óbvias após a refeição, e podem variar desde apatia, desorientação, alterações comportamentais até quadros mais graves com crises epiléticas, cegueira, *head pressing*, coma e morte (Lidbury, Cook & Steiner, 2016).

Na insuficiência renal, algumas substâncias tóxicas não são excretadas, sendo acumuladas a nível da circulação sanguínea, o que pode resultar no aparecimento de sinais clínicos idênticos aos que ocorrem em caso de EH, e, neste caso, denomina-se de encefalopatia urémica. Também certos distúrbios hormonais, como o hiperparatiroidismo secundário a insuficiência renal, podem resultar neste quadro sintomatológico (Rylander, 2010).

A glicose é indispensável para o normal metabolismo celular no cérebro. Como este não apresenta a capacidade de sintetizar glicose nem de a armazenar em grandes quantidades, necessita de um fornecimento contínuo (Cryer, 2009). A hipoglicémia pode ocorrer devido a má nutrição, insulinoma, falência de órgãos (fígado, rim), deficiências hormonais, tumores extrapancreáticos (hemangiosarcoma), hipoadrenocorticism, sépsis, *overdose* de insulina ou tumores de células não- $\beta$ , por exemplo. O quadro sintomatológico pode ser caracterizado por episódios de fraqueza, desorientação, tremores, crises epiléticas, cegueira e coma (Rylander, 2010).

Os distúrbios eletrólíticos que podem originar crises epiléticas são a hiper/hiponatrémia e hipocalcémia. A hipocalcémia pode observar-se em resultado de insuficiência renal, hipoparatiroidismo primário, lactação ou síndrome de má absorção e pode resultar em fraqueza generalizada, alterações comportamentais, contrações musculares involuntárias e crises epiléticas (Potts, 2009; Taylor, 2014). No caso das alterações eletrólíticas do sódio, tanto uma concentração elevada como diminuída podem originar crises epiléticas. Quando a hiponatrémia se instala de forma aguda pode provocar edema cerebral resultando em confusão, náuseas, vômitos, crises epiléticas ou coma. Pelo contrário, numa situação de hipernatrémia verifica-se uma desidratação ao nível do cérebro e consequentemente a diminuição do seu volume, o que pode ter como consequência a lesão de vasos sanguíneos

com o desenvolvimento de hemorragias focais, hematomas ou isquemia. Para além das crises epiléticas os sinais clínicos decorrentes incluem letargia, fraqueza, desorientação, alterações comportamentais, ataxia, estupor ou coma (Rylander, 2010; Taylor, 2014).

O hipotireoidismo não é uma causa direta de crises epiléticas em canídeos, no entanto, pode provocar alterações vasculares possíveis de predispor a esta alteração (Taylor, 2014).

### **3.2.3. Nutricional**

A tiamina (vitamina B<sub>1</sub>) revela um papel importante no ciclo de *Krebs*, a nível da descarboxilação do ácido pirúvico e de outros  $\alpha$ -cetoácidos (Rylander, 2010). Os canídeos necessitam de dietas suplementadas com tiamina, pois não a conseguem sintetizar em quantidades suficientes (Markovich, Heinze & Freeman, 2013).

A deficiência em tiamina pode ocorrer devido ao fornecimento de dietas pobres na mesma, mal balanceadas (ricas em carboidratos aumentando a necessidade em tiamina) ou com alguns tipos de peixe cru (ricos em tiaminase) (Markovich et al, 2013).

A tiamina é lábil e é facilmente destruída pelas técnicas de processamento dos alimentos, pelo que a grande maioria das indústrias recorre à suplementação após a finalização do processamento. Contudo, ainda continuam a ser comercializadas rações com baixos valores de tiamina (Markovich et al, 2013).

Dos sinais clínicos observados destacam-se os gastrointestinais, oftálmicos, cardíacos e neurológicos, sendo estes últimos os mais característicos (alteração da consciência, ataxia, défices proprioceptivos, crises epiléticas, alterações vestibulares, parésia) (Markovich et al, 2013).

## **4. Fatores de risco**

Qualquer animal pode desenvolver uma crise epilética durante a vida, no entanto, alguns fatores podem influenciar a incidência/risco de desenvolvimento das mesmas (Sanders, 2015). Estes podem ser endógenos ou exógenos (LeCouteur, 2005; Goiz-Márquez et al, 2008).

### **4.1. Fatores endógenos**

Alguns fatores inerentes ao próprio animal como a idade, o sexo e a raça podem influenciar o aparecimento de crises epiléticas (Chrisman et al, 2003).

#### **4.1.1. Idade**

A idade a que um animal desenvolve crises epiléticas pode ser indicativa da sua etiologia (Chrisman et al, 2003).

Os animais jovens, com menos de 1 ano de idade, apresentam uma maior sensibilidade às crises epiléticas, isto pode ser explicado pela maior permeabilidade da barreira

hematoencefálica, o que resulta numa maior susceptibilidade do cérebro à exposição a toxinas, fármacos ou metabolitos. Para além disso, a limitação da neurotransmissão inibitória comparativamente à excitatória, associada a uma incompleta mielinização também contribui para esta sensibilidade. Nestes pacientes, é necessário um cuidado acrescido na implementação do plano terapêutico, pois a alteração do peso corporal é muito rápida; a absorção gastrointestinal, a concentração de proteína plasmática, o metabolismo hepático e a *clearance* renal são menores e a água corresponde a uma maior percentagem corporal (Cherubini & Platt, 2008). Assim, o diagnóstico diferencial, em cães jovens com crises epilépticas, deve incluir alterações metabólicas, congénitas, infecciosas, físicas, nutricionais e tóxicas (Lorenz & Kornegay, 2014).

A neoplasia é relativamente mais comum em cães com idade superior a 5 anos, sendo que a sua incidência aumenta com a idade do animal (Lorenz & Kornegay, 2004; de Lahunta & Glass, 2009).

#### **4.1.2. Sexo**

As crises epilépticas não parecem apresentar uma predileção sexual em canídeos (LeCouteur, 2005), porém, vários estudos têm sido realizados em que se verifica uma maior frequência em machos (Bollinger-Schmitz & Kline, 2000; Castro, 2008). Um estudo em *Beagles* com epilepsia de origem genética revelou que os machos foram mais afectados, numa proporção de 5:1, relativamente às fêmeas (Bielfeit, Redman & McClellan, 1971). Para além deste, noutros estudos em cães de raça Pastor Alemão e *Keeshond* os machos também foram os mais afectados (LeCouteur, 2005).

Em Medicina Veterinária ainda pouco se sabe relativamente à influência das hormonas sexuais em pacientes com crises epilépticas (Meervene, Volk, Matiassek & Ham, 2014). No entanto, no caso das fêmeas, tem sido identificada uma probabilidade aumentada do seu desenvolvimento durante a época de cio e de gravidez (Child, 2012). Em Medicina Humana, esta encontra-se bem documentada, sendo possível a associação entre o aumento da frequência e da gravidade das crises com as alterações hormonais durante o ciclo menstrual. Assim, foi identificado um fator ativador do estrogénio e inibidor da progesterona no espoletar das crises (Bäckström, 1976). O estrogénio revela um efeito excitatório direto na membrana neuronal, aumentando a atividade dos recetores NMDA de glutamato (Herzog, 2008), enquanto a progesterona e particularmente alguns dos seus metabolitos neuroativos (alopregnanolona) apresentam efeitos diretos inibitórios ao potenciarem o GABA (Meervenne, Volk & Ham, 2015). Desta forma, alguns médicos veterinários recomendam a realização da esterilização em animais diagnosticados com epilepsia idiopática, de forma a tentar controlar as crises, apesar da inexistência de evidências concordantes relativamente aos seus efeitos benéficos (Child, 2012; Meervenne et al, 2015). No que diz respeito ao papel dos androgénios no desenvolvimento de crises epilépticas, este é controverso, tendo-

se realizado alguns estudos sem obtenção de resultados concordantes (Meervene et al, 2014).

#### 4.1.3. Raça

As crises epiléticas podem ocorrer nas diversas raças de canídeos, no entanto umas parecem apresentar uma maior predisposição para o seu desenvolvimento comparativamente a outras (Gagné, 2017). Desta forma, têm sido elaborados estudos com o intuito de confirmar a existência de relação entre algumas destas raças e determinadas etiologias capazes de provocar crises epiléticas, como se verifica na Tabela 4 (Lorenz & Kornegay, 2004).

Tabela 4. Raças de canídeos mais frequentemente afectadas por determinadas etiologias capazes de provocar crises epiléticas (adaptado de Bollinger-Schmitz & Kline, 2000; Chrisman et al, 2003; Lorenz & Kornegay, 2004; Thomas, 2010; Child, 2012).

<b>Etiologia</b>	<b>Raças mais frequentemente afectadas</b>
<b>Epilepsia Idiopática</b>	<i>Beagle; Boeiro de Berna; Border Collie; Dachshund; Golden Retriever; Galgo Irlandês; Keeshond; Labrador Retriever; Pastor Alemão; Pastor Belga; Pastor de Shetland; Springer Spaniel Inglês; Vizsla</i>
<b>Hidrocefalia</b>	<i>Boston Terrier; Chihuahua; Lhasa Apso; Pinscher; Pequês; Poodle; Pug; Yorkshire Terrier</i>
<b>Lisencefalia</b>	<i>Lhasa Apso</i>
<b>Neoplasia</b>	<i>Boston Terrier; Boxer</i>
<b>Shunt Portossistémico</b>	<i>Maltês; Yorkshire Terrier</i>
<b>Acidúria orgânica</b>	<i>Maltês; Staffordshire Terrier</i>

Alguns estudos efetuados em canídeos com epilepsia idiopática, apoiam a base hereditária, tendo sido propostos diversos modelos de transmissão genética para cada raça (Platt & de Risio, 2014). Desta forma, foram realizados estudos genealógicos em alguns animais tendo em vista uma melhor compreensão desta transmissão. Por exemplo, sugere-se que no caso do *Keeshond* e do *Vizla* a transmissão seja autossómica recessiva; no Labrador e *Golden Retriever*, poligénica recessiva; no *Beagle*, autossómica recessiva ou supressora *sex-linked*; no Pastor de *Shetland* herdada de forma multifatorial ou autossómica dominante; no *Springer Spaniel* Inglês autossómica recessiva ou poligénica; no Galgo Irlandês autossómica recessiva com predisposição sexual para machos mais velhos (Berendt, 2004; Chandler, 2006).

Alguns cães de raças grandes/médias, como o Pastor Alemão, Pastor Belga, Pastor Australiano e São Bernardo encontram-se mais predispostos a desenvolver ataques em salva (Chrisman et al, 2003).

## 4.2. Fatores Exógenos

Os fatores exógenos são aqueles que provêm do ambiente exterior, que não são inerentes ao próprio animal.

No ambiente que rodeia o animal, existem vários factores aos quais este pode estar exposto e que podem provocar crises epiléticas, tais como pesticidas, plantas ou animais tóxicos. A incorreta utilização de alguns fármacos, também se pode tornar adversa para estes animais (Lorenz & Kornegay, 2004).

Para além disso, estas crises ainda podem ser induzidas pela fotossensibilidade, que corresponde à sensibilidade anómala do cérebro a luzes intermitentes ou cintilantes, como trovoadas, luzes de natal ou *flash* da máquina fotográfica (Guerrini & Mari, 2010).

O *stress*, associado a uma predisposição para crises epiléticas, pode levar ao seu desenvolvimento. Os eventos que mais frequentemente provocam *stress* são: trovoadas, alterações na rotina, alimentação irregular, ansiedade de separação, período de excitação prolongado, ida ao médico veterinário e longas viagens de carro (Sanders, 2015).

Uma alimentação deficiente em tiamina, alergias alimentares ou determinados alimentos (chocolate, cafeína) também podem provocar estas crises (Lorenz & Kornegay, 2004). Em Medicina Humana, as alergias alimentares são reportadas como causas frequentes de crises epiléticas (Chandler, 2006). Em canídeos tem-se conhecimento de situações em que as crises pararam assim que o animal iniciou uma dieta restritiva (Lujan, Scott & Anderson, 2004).

As instalações onde o animal habita, os hábitos de limpeza, a época do ano, a hora do dia, o dia da semana e o clima apresentam uma baixa relevância como fatores precipitantes de crises epiléticas em animais (Goiz-Márquez et al, 2008).

## 5. Diagnóstico

O plano de diagnóstico implementado tem como objetivo final a identificação da causa das crises epiléticas (Sanders, 2015). A abordagem deve começar pela obtenção da história detalhada e realização do exame físico geral e específico (neurológico e oftalmológico). Só depois se deve tomar em consideração a realização de análises e de técnicas de diagnóstico avançadas como a RMN, TAC, análise do LCR e electroencefalografia (EEG). Os passos do plano de diagnóstico permitem a formulação de uma lista de diagnósticos diferenciais, sujeitos a posterior interpretação e seleção (de Risio, 2014b). Desta forma, o diagnóstico correto pode ser estabelecido de forma competente e o tratamento instituído de maneira diligente. Este modo de atuação também permite consciencializar o dono do prognóstico do paciente da forma mais realista possível (Lowenstein, Martin & Hauser, 2009).

### **5.1. Identificação e História**

A identificação do animal e a obtenção de uma história detalhada e precisa é o primeiro passo para a elaboração de um diagnóstico correto. Os dados do paciente relativos à espécie, raça, idade, sexo e peso devem ser registados (Sines, 2018). A descrição do episódio por parte do proprietário, a frequência e duração das crises e as alterações comportamentais observadas no início, durante e após a crise são informações que devem ser obtidas no decorrer da consulta. Torna-se importante determinar se o evento ocorre numa altura específica do dia ou em associação com determinadas situações. Como, na maioria das vezes, o médico veterinário não observa a crise, a observação e a descrição por parte do proprietário são cruciais (Thomas, 2010). Porém, nem sempre se revela suficiente para a distinção entre crise epilética e outros eventos paroxísticos, sendo útil que o proprietário filme o episódio (Volk, 2014).

O médico veterinário deve incentivar a realização de um diário de crises epiléticas, de forma a auxiliar o seguimento do paciente. Um simples gráfico com a frequência das crises é bastante útil (Rusbridge, 2014).

Algumas questões devem ser colocadas no que diz respeito ao historial familiar de crises epiléticas, doenças ou acidentes traumáticos recentes, plano vacinal, dieta, possível exposição a toxinas ou fármacos e medicação em utilização. É relevante que o clínico compreenda o estilo de vida do cliente bem como a sua relação com o seu animal, pois pode ter influência no prognóstico (Thomas, 2010).

### **5.2. Exame Físico Geral e Oftalmológico**

Durante a realização do exame físico geral podem ser detetadas determinadas alterações, potencialmente responsáveis pelas crises ou que as podem afectar (de Risio, 2014b). Deve-se executar um exame completo dos diversos sistemas, com especial relevância para o sistema musculoesquelético (tamanho e forma do esqueleto, evidência de trauma, atrofia muscular) e cardiovascular (coloração das mucosas, evidência de arritmias ou murmúrios) (Lorenz & Kornegay, 2004).

A realização do exame oftalmológico torna-se pertinente em animais de companhia. Por vezes, alterações como coriorretinite podem estar associadas a infeção do SNC (LeCouteur, 2005).

### **5.3. Exame Neurológico**

O exame neurológico é complexo, pois possui muitos componentes e requer o conhecimento de procedimentos específicos por parte do médico veterinário (Lowenstein et al, 2009), porém, é capaz de permitir a deteção de défices neurológicos persistentes (Thomas, 2010). É necessário ter em atenção que após uma crise epilética alguns défices podem ser o resultado de distúrbios pós-*ictus* e não indicam necessariamente alteração

cerebral (Child, 2012), aconselhando-se a repetição do exame 24-48 horas depois. Um exame neurológico sem qualquer alteração identificável não elimina a possibilidade de distúrbio cerebral (Volk, 2014).

A ordem da realização do exame não é universalmente aceita, porém cada médico veterinário deve executá-lo de forma sistemática e consistente, de forma a obter o máximo de informação (Schatzberg, 2010). Recomenda-se que procedimentos capazes de provocar excitação ou dor não sejam realizados na parte inicial. Se o paciente demonstrar medo ou agressividade muito dos reflexos e reações observadas são difíceis de interpretar (Jaggy & Spiess, 2010).

O exame neurológico pode ser subdividido nas cinco partes a seguir descritas (Schatzberg, 2010).

### **5.3.1. Estado Mental e Comportamento**

O estado mental deve ser avaliado através da observação da interação do animal com o ambiente (Rajão, Gutierrez & Martins, 2013). Para descrever um estado mental alterado, os termos mais frequentemente utilizados são estupor, coma ou depressão. Para a caracterização do comportamento do paciente, deve-se permitir que este circule de forma livre no consultório sendo as alterações mais observadas a ansiedade, inquietação e agressividade (Schatzberg, 2010).

O proprietário é a melhor pessoa para identificar estas alterações subtis na personalidade e no comportamento do animal (Thomas, 2010).

### **5.3.2. Postura e Marcha**

Para a avaliação da postura, observa-se, de forma detalhada, a posição da cabeça, pescoço, tronco, membros e cauda. Uma postura normal requer a integridade do sistema proprioceptivo e motor, bem como do cerebelo (de Risio, 2014b). As alterações posturais podem ser classificadas em *head tilt*, rotação lateral da cabeça, pleurotótono, rigidez (descerebrada e descerebelada), curvaturas da coluna e posição de *Schiff-Sherrington* (Schatzberg, 2010; Rajão et al, 2013). No *head tilt* verifica-se a rotação do plano mediano da cabeça, enquanto na rotação lateral da cabeça ocorre apenas a sua rotação para um lado, mantendo-se a perpendicularidade do plano mediano ao chão. O pleurotótono consiste na rotação para um único lado da cabeça, do pescoço e do tronco (de Risio, 2014b). A rigidez descerebrada e a descerebelada são ambas caracterizadas por opistótonos, sendo que na primeira também se observa a extensão e rigidez do pescoço e membros e na segunda extensão e rigidez dos membros torácicos e flexão dos membros pélvicos. Também podem ser observadas curvaturas da coluna como escoliose, lordose e cifose. A posição *Schiff-Sherrington* consiste na extensão rígida dos membros torácicos e flacidez dos membros pélvicos (Rajão et al, 2013).

Na avaliação da marcha, aprecia-se a coordenação e a força, em movimento (linha reta, círculos), pelos diferentes pontos de vista. Esta deve ser realizada num local onde o animal circule livremente e de preferência com uma boa aderência (de Lahunta & Glass, 2009). A marcha classificada como anómala pode dever-se a ataxia (proprioceptiva, vestibular, cerebelar), parésia/paralisia, *circling* ou claudicação (Schatzberg, 2010; Rajão et al, 2013). A ataxia proprioceptiva resulta numa perda da noção da posição dos membros e do corpo, com alterações na coordenação. Devido à proximidade anatómica entre as vias proprioceptivas e as motoras, esta encontra-se frequentemente associada a parésia (de Risio, 2014b) que corresponde a uma incapacidade em suportar o seu próprio peso ou uma deficiência na capacidade de gerar movimentos, com diminuição da movimentação voluntária dos membros. Pelo contrário, a paralisia corresponde à ausência total desta movimentação voluntária (Schatzberg, 2010; Rajão et al, 2013). Na ataxia vestibular ocorre perda da orientação da cabeça em relação às restantes partes do corpo, que pode resultar em perdas de equilíbrio e tendência para escorregar, inclinar ou cair. O *head tilt* e nistagmo podem acompanhar este tipo de ataxia (Schatzberg, 2010). A ataxia cerebelar é caracterizada por dismetria (Taylor, 2014), podendo observar-se tremores intencionais, após a tentativa de realizar um dado movimento (de Risio, 2014b). Devido à proximidade da conexão entre o cerebelo e o sistema vestibular, alterações já referidas na ataxia vestibular também podem ser observadas nestas situações (Schatzberg, 2010). Ainda podem ser detetados casos de claudicação de origem ortopédica ou de compressão da raiz nervosa e *circling* (normalmente para o lado em que se verifica a lesão) (Rajão et al, 2013).

### 5.3.3. Reações posturais

As reações posturais são complexas, pois envolvem a participação de vários componentes do sistema nervoso (Rajão et al, 2013). No entanto, através da sua avaliação é possível a identificação de alterações subtis a nível da força e da coordenação (Schatzberg, 2010).

Para que o paciente execute as reações posturais de uma forma normal, é necessário que os componentes sensoriais e motores do sistema nervoso se encontrem intactos. Qualquer atraso, irregularidade ou exagero na resposta é considerado anómalo (Schatzberg, 2010).

A prova de salto e de posicionamento proprioceptivo (*knuckling*) são as reações posturais mais úteis (Schatzberg, 2010). Com os dois testes anteriormente mencionados, consegue-se obter uma resposta fidedigna das reações posturais, no entanto, em determinadas situações, outros testes devem ser executados (Rajão et al, 2013), como o de hemimarcha, carrinho de mão, *placing* (táctil, visual), extensor postural e levantar (*righting*) (Schatzberg, 2010).

Os quatro membros devem ser comparados entre si, podendo observar-se diferentes reações entre a metade direita e esquerda do corpo e/ou entre os membros torácicos e pélvicos (Jaggy & Spiess, 2010). A execução dos testes deve ser repetida quantas vezes



forem necessárias, até o médico veterinário ter confiança na resposta demonstrada (Rajão et al, 2013).

#### **5.3.4. Pares cranianos**

A realização de exames específicos permite a compreensão da integridade e das funções dos doze nervos cranianos, numerados de I a XII (Lowenstein et al, 2009).

O nervo craniano I corresponde ao olfatório e para o testar utilizam-se substâncias repulsivas ou agradáveis, não irritantes (Jaggy & Spiess, 2010).

Com a avaliação do nervo II (nervo ótico) pretende-se verificar a acuidade visual, através da realização de diferentes testes: ameaça, reflexo pupilar, teste do algodão e exame oftalmológico (Jaggy & Spiess, 2010).

Os nervos III (oculomotor), IV (troclear) e VI (abducente), em virtude da sua função semelhante na posição e movimento do olho, são testados em conjunto. Para avaliar a sua integridade, observa-se a posição do olho e a capacidade para a corrigir com a cabeça em movimento e parada (Jaggy & Spiess, 2010).

O nervo V (trigêmeo) apresenta três ramificações a oftálmica, a maxilar e a mandibular, de cada lado da face, devendo todas ser avaliadas (Lowenstein et al, 2009) através do toque nas áreas inervadas por cada um e observação do reflexo/resposta (de Risio, 2014b).

Para testar o nervo VII (facial) devem-se procurar assimetrias na face em repouso. Em algumas situações podem ser detetadas alterações a nível da córnea secundárias à falta de produção lacrimal/perda do encerramento palpebral e/ou salivação exagerada do lado afetado devido à incapacidade do encerramento total dos lábios (Jaggy & Spiess, 2010).

O nervo vestibulococlear, VIII, é responsável pelo equilíbrio e pela audição. Os testes do nervo vestibular e do coclear devem ser realizados em separado. Quando o vestibular se encontra afectado, os pacientes exibem alterações características (*head tilt*, ataxia, nistagmo). A realização de ruídos agressivos e repentinos permite avaliar a integridade do coclear (Jaggy & Spiess, 2010).

O glossofaríngeo, IX, e o vago, X, podem ser avaliados ao induzir a deglutição por palpação externa ou interna da faringe (Chrisman, 2006).

O nervo acessório corresponde ao XI, cuja avaliação tem por base a palpação do músculo trapézio, procurando sinais de atrofia (Chrisman, 2006).

O último nervo (XII) consiste no hipoglosso, responsável pela inervação motora da língua que deve ser inspecionada em termos de simetria e movimento (de Risio, 2014b).

#### **5.3.5. Reflexos espinhais e Avaliação Sensorial**

Os reflexos espinhais permitem conferir a integridade das componentes sensoriais e motoras do arco reflexo e dos músculos efetores. Um reflexo diminuído/ausente indica uma

disfunção parcial ou completa, respetivamente, destas componentes. Cada reflexo permite avaliar um determinado segmento espinhal e raízes nervosas associadas (Tabela 5).

Tabela 5. Reflexos miotáticos e respetivas zonas e raízes nervosas que cada um permite avaliar (Chrisman et al, 2003; Schatzberg, 2010).

Reflexo Miotático		Zonas afectadas
Membro Torácico	Extensor radial do carpo	C7-T1; Nervo radial
	Bicípede	C6-C8; Nervo musculocutâneo
	Tricípede	C7-T2; Nervo radial
	Extensor Cruzado	Cranial a C7
	Flexor	C6-T1; Nervos que compõe o plexo braquial (radial, musculocutâneo, mediano, ulnar)
Membro Pélvico	Patelar	L4-L5; Nervo femoral
	Gastrocnémio	L6-S2; Nervo Tibial
	Tibial cranial	L6-S2; Nervo ciático, peroneal
	Extensor Cruzado	Cranial a L6
	Flexor	L4-S3; Nervo ciático e femoral
Perineal		S1-S3 e cauda equina; Nervo pudendo
Cutâneo do Tronco		T2-L5

Para um exame correto, é necessário que o animal se encontre relaxado e em decúbito lateral/dorsal (de Risio, 2014b) recorrendo-se à utilização do plexímetro, que permite a percussão de forma rápida e vigorosa em tendões/músculos de forma a obter uma resposta (Chrisman et al, 2003).

De uma forma geral, lesões no neurónio motor superior resultam em reflexos e tónus muscular normais a aumentados e no neurónio motor inferior na sua diminuição ou ausência (Rajão et al, 2013). De acordo com o grau de intensidade do reflexo obtido, podem ser classificados em atividade reflexa normal, areflexia (ausência), hiporeflexia (diminuição), hiperreflexia (aumento) ou clónus (flexão e extensão repetitiva após uma única estimulação) (Jaggy & Spiess, 2010).

No membro torácico, os reflexos avaliados são o extensor radial do carpo, o bicípede e o tricípede. No membro pélvico, avalia-se o reflexo patelar, o gastrocnémio e o tibial cranial (Schatzberg, 2010; de Risio, 2014b). Para além destes, ainda se deve realizar o reflexo extensor cruzado (Schatzberg, 2010) e o reflexo flexor em ambos os membros. Neste último, sempre que há ausência de resposta, todas as zonas interdigitais devem ser testadas (Rajão et al, 2013). Os reflexos mais fiáveis nos membros torácicos e pélvicos são o extensor radial do carpo e o patelar, respetivamente (de Risio, 2014b).

Na avaliação do reflexo perineal, a resposta normal esperada é a contração do ânus e a flexão da cauda (Jaggy & Spiess, 2010).

O reflexo cutâneo do tronco permite a avaliação da região toracolombar entre T2-L5 e, em casos normais, observa-se uma ligeira contração da pele (de Risio, 2014b).

No que diz respeito à avaliação sensorial, esta foca-se na palpação da coluna e na nocicepção e é aconselhada a sua realização na parte final do exame neurológico (Chrisman et al, 2003). Na palpação da coluna, pretende-se detetar zonas de hiperestesia e de restrição de movimento através da aplicação de pressão de cada lado da vértebra numa sequência caudo-cranial (Rajão et al, 2013). A nocicepção consiste na deteção de estímulos dolorosos em diferentes zonas do corpo do animal e no seu mapeamento, para o estabelecimento da localização neuroanatômica da lesão (de Risio, 2014b). Para avaliar a dor superficial, as zonas interdigitais dos membros torácicos e pélvicos são pinçadas. Se esta se encontra ausente, inicia-se a verificação da dor profunda, ao exercer pressão nas falanges distais (Rajão et al, 2013). A resposta esperada, para além da retirada do membro, é uma tentativa de morder, vocalizar, levantar a cabeça, dilatação pupilar ou alteração comportamental (Schatzberg, 2010).

#### **5.4. Análises Laboratoriais**

Em cães com história de uma ou mais crises epiléticas é aconselhada a realização de análises laboratoriais (Sines, 2018). Os resultados obtidos podem ser normais, mas, por outro lado, também podem ser indicativos da causa responsável pela crise ou de distúrbios que influenciam o seu desenvolvimento (Child, 2012; de Risio, 2014b). Para além disso, podem fornecer indicações para a realização de outras investigações, providenciar informação relativa à terapêutica a instituir, bem como avaliar os efeitos secundários da medicação em vigor (Sanders, 2015).

Para cada situação, as análises requeridas podem ser diferentes, assim a escolha baseia-se na idade do paciente e na sua história clínica (Sanders, 2015). De uma forma geral, deve consistir num hemograma completo, análises bioquímicas (ALT, AST, creatinina, ureia, amónia, ácidos biliares, glucose, ionograma), urianálise e, eventualmente, análise toxicológica e serologia para pesquisa de *Morbilivirus* (de Risio, 2015).

No hemograma, resultados como anemia, leucocitose, leucopénia e trombocitopénia podem ser indicativos da presença de potenciais distúrbios causadores de crises epiléticas. Assim, deve ser incluída no hemograma uma contagem diferencial de leucócitos (Sanders, 2015). Nas análises bioquímicas, alguns dos resultados que podem ser indicativos são a hipoglicémia, azotémia, desequilíbrios electrolíticos e aumento das enzimas hepáticas, ácidos biliares e amónia (Sanders, 2015). Por exemplo, a azotémia pode ser observada na encefalopatia urémica, por doença renal crónica (Gaschen, 2010), a hipoglicémia em caso de presença de insulínoma (de Lahunta & Glass, 2004), o aumento das enzimas hepáticas

em toxoplasmose (Galvão et al, 2014) e os valores elevados de amónia e ácidos biliares em pacientes com *shunt* portossistémico associado a EH (de Lahunta & Glass, 2004). A determinação da concentração destas últimas duas substâncias deve ser efetuada em período de jejum e pós-prandial em animais jovens com crises epiléticas, em pacientes a que são administrados fármacos com metabolização hepática ou com potencial hepatotóxico (de Risio, 2014b) e em animais com alterações bioquímicas que sugerem distúrbio hepático em associação com as enzimas hepáticas (Thomas, 2010). Relativamente aos desequilíbrios hidroeletrólíticos, os mais frequentes são hiponatrémia, hipernatrémia e hipocalcémia (Gaschen, 2010). As hormonas da tiróide também devem ser avaliadas em cães mais velhos para pesquisa de hipotiroidismo (Taylor, 2014).

Na urianálise não são encontradas alterações patognomónicas de crises epiléticas, porém a identificação de metabolitos anormais pode ser sugestiva de alguns distúrbios (acidúria orgânica) (Sanders, 2015). Na análise do sedimento, a identificação de cristais de urato de amónia é compatível com *shunt* portossistémico (Gaschen, 2010).

Quando se suspeita de exposição a tóxicos, o alimento ou material suspeito de provocar a intoxicação, conteúdo gástrico (vómito ou por lavagem), sangue e/ou urina devem ser recolhidos, de acordo com o composto suspeito e enviados para o laboratório para pesquisa do tóxico (de Risio, 2014b).

A análise serológica é aconselhada em canídeos para pesquisa de *Morbilivirus* (Greene & Vandeveld, 2012).

### **5.5. Raio-X e Ecografia**

O estudo radiográfico não é considerado essencial no diagnóstico, no entanto, a sua execução pode ser benéfica. A radiografia torácica pode ser indicada, particularmente, em animais mais velhos para a pesquisa de metástases (LeCouteur, 2005; Taylor, 2014), já a abdominal permite a observação de alterações no tamanho do fígado (Sanders, 2015).

A ecografia abdominal permite a pesquisa de neoplasias primárias, a identificação de *shunts* portossistémicos e alterações renais/hepáticas (Taylor, 2014).

### **5.6. Testes de Diagnóstico Avançados**

Se os métodos de diagnóstico anteriormente descritos não permitirem a obtenção de um diagnóstico conclusivo, pode recorrer-se à utilização de técnicas de diagnóstico mais avançadas, como a TAC, RMN, análise de LCR e EEG (Sines, 2018).

Estas técnicas são indicadas em pacientes com suspeita de lesão estrutural intracraniana que não consegue ser identificada por outros métodos, défices neurológicos persistentes entre as crises, crises focais, crises refratárias à terapêutica, crises recorrentes ou até quando é o próprio cliente que pretende ter a confirmação de que não existe lesão cerebral progressiva responsável pelas crises do seu animal (Thomas, 2010; Volk, 2014).

A TAC e, particularmente, a RMN, permitem a deteção de alterações estruturais intracranianas, sendo técnicas não invasivas e capazes de fornecer informação relativa à identificação, localização e extensão da lesão (LeCouteur, 2005; Taylor, 2014). A RMN é a técnica *gold standard* para obtenção de imagens do cérebro, pois fornece uma imagem tri-dimensional com excelente resolução a nível dos tecidos moles e com elevado contraste entre tecidos (Sanders, 2015). Assim, a RMN constitui o exame imagiológico a privilegiar para avaliar lesões que ocorrem no parênquima, embora seja mais demorada e seja necessário submeter o paciente a anestesia geral (Taylor, 2014). Para além disso, não pode ser executada em animais com implantes de metal ou *pacemaker* (O'Brien & Coates, 2010). A TAC é mais económica, acessível e rápida (O'Brien & Coates, 2010), porém, não permite o mesmo detalhe de tecidos moles, demonstrando-se útil no diagnóstico de fraturas cranianas e hemorragia intracraniana (Volk, 2014). Nestas duas técnicas, ao administrar contraste por via intravenosa (IV), este, numa situação normal, é excluído do espaço intracraniano pela barreira hematoencefálica. No entanto, em caso de inflamação ou neoplasia em que se verifica o comprometimento da integridade desta barreira, pode ocorrer a acumulação de contraste e o realce da lesão (O'Brien & Coates, 2010).

O LCR pode ser submetido a uma análise citológica e quantificação proteica e, se indicado, a cultura bacteriana aeróbica/anaeróbica, teste de sensibilidade aos antibióticos, cultura fúngica, título de anticorpos e PCR (LeCouteur, 2005; Sines, 2018). A sua colheita e posterior análise é recomendada na pesquisa de causas inflamatórias e infecciosas do SNC (de Risio, 2014b). Na Tabela 6 encontram-se algumas alterações que podem ser identificadas nesta análise, cuja interpretação se torna relevante no diagnóstico de algumas afeções capazes de provocar crises epilépticas.

Tabela 6. Alterações na análise do LCR em algumas afeções capazes de provocar crises epilépticas (adaptado de Rusbridge, 1997).

Afeção	CC	PT	Tipo celular predominante
Esgana	N - ↑↑	N - ↑↑	Fase aguda: N; Fase crónica: células mononucleares e neutrófilos
Toxoplasmose	N - ↑↑	N - ↑	Células mononucleares e polimofonucleares
Neosporose	N - ↑	N - ↑	
Criptococose	↑ - ↑↑	↑	
Meningoencefalite bacteriana	↑↑ - ↑↑↑	↑↑ - ↑↑↑	Neutrófilos tóxicos, bactérias intracelulares
MEG	↑ - ↑↑↑	↑ - ↑↑↑	Células mononucleares e neutrófilos Células reticulares
MEN	↑↑ - ↑↑↑	↑↑ - ↑↑↑	Células mononucleares (linfócitos)

Legenda: CC- Contagem Celular; PT- Proteína Total; N- Normal; ↑ - Aumento ligeiro : CC de 5-50 células/mm<sup>3</sup>, PT <1 g/L; ↑↑ - Aumento moderado: CC>50 células/mm<sup>3</sup>, PT>1 g/L; ↑↑↑ - Aumento elevado: CC>500 células/mm<sup>3</sup>, PT>3 g/L.

O local mais fiável para a recolha de LCR é ao nível da cisterna magna. A zona entre L5-L6 também pode ser utilizada, apesar da obtenção de um volume adequado sem contaminação ser mais difícil e da possibilidade de influenciar a concentração proteica, que normalmente se encontra aumentada neste tipo de recolha. A recolha de LCR apresenta algumas contraindicações como no caso de pressão intracraniana aumentada (Rusbridge, 1997) e de hemorragia ativa intracraniana (Volk, 2014). Este procedimento também se encontra contra-indicado em pacientes que não possam ser submetidos a anestesia ou que apresentem instabilidade atlanto-axial (no caso de recolha ser a nível da cisterna magna) (Rusbridge, 1997). Estas alterações podem ser visualizadas através da RMN e TAC, pelo que os exames de diagnóstico por imagem devem ser executados antes da colheita (de Risio, 2014b).

A EEG permite a deteção de atividade epileptiforme, localização do foco, identificação de anomalias focais ou difusas e monitorização da resposta à terapêutica instituída (de Risio, 2014b). Determinados fatores fisiológicos (contração muscular) e alguns físicos (tipo de elétrodos e montagem) podem influenciar a aquisição e interpretação do eletroencefalograma (de Risio et al, 2015). A utilização prática da EEG em Medicina Humana e em Medicina Veterinária é bastante distinta. Em Medicina Humana, é considerada o meio de diagnóstico mais importante e, pelo contrário, em Medicina Veterinária assume um papel menos relevante, sendo a RMN a principal (Sanders, 2015). A diminuída utilização em Medicina Veterinária deve-se a algumas limitações que incluem a intolerância dos pacientes à colocação e manutenção dos eléctrodos e a diversidade de raças com diferentes morfologias ósseas e massa muscular. Estes fatores resultam numa falta de coerência dos dados obtidos bem como no aparecimento de artefactos no electroencefalograma. Os artefactos podem ser atenuados pela sedação, porém, esta resulta em alterações no electroencefalograma (Volk, 2014), assim, ainda não existe um acordo relativamente ao protocolo de sedação mais adequado, de forma a diminuir a sua influência no traçado. A escassez da literatura em Medicina Veterinária não permite um consenso claro relativamente à proposta de utilização da EEG em pacientes veterinários (de Risio et al, 2015).

## **6. Terapêutica**

As modalidades terapêuticas que podem ser utilizadas em pacientes com crises epiléticas apresentam sempre o mesmo objetivo: permitir um regresso a uma vida normal tanto do animal como do proprietário através de um controlo das crises o mais eficiente possível, procurando minimizar os efeitos adversos decorrentes da terapêutica utilizada (Goiz-Márquez et al, 2008; Marsh, 2013). No entanto, nem todos os tratamentos permitem um controlo absoluto das crises, sendo que, nestas situações, o que se pretende é uma diminuição da frequência, gravidade e/ou duração destas, até ao ponto de aceitação. A

maioria dos protocolos terapêuticos disponíveis apenas permite o controlo dos sinais clínicos da doença, neste caso das crises epiléticas, mas não a cura em si (Goiz-Márquez et al, 2008). Desta forma, a terapêutica também deve ser direcionada para a doença subjacente, sendo que, em algumas situações, o tratamento para as crises não é necessário a longo prazo, apenas até ao controlo dessa mesma doença (Podell, 2010).

As modalidades disponíveis são as farmacológicas e as não farmacológicas (Sanders, 2015), sendo que, de todas, a primeira é a abordagem mais utilizada (Bhatti et al, 2015). Os médicos veterinários são os responsáveis pelo aconselhamento do proprietário relativamente ao método mais seguro e eficaz para o controlo das crises do paciente em questão (Sanders, 2015).

### **6.1. Terapêutica Farmacológica**

A terapêutica farmacológica é uma forma de controlo e não uma cura para as crises epiléticas (Marsh, 2013). Até recentemente, as opções terapêuticas farmacológicas para esta afeção em Medicina Veterinária eram bastante limitadas (Munãna, 2013). Porém, ao longo dos anos verificou-se uma evolução em Medicina Humana com o desenvolvimento de novos fármacos antiepiléticos (FAE) para uso em monoterapia ou politerapia. Muitos destes, são atualmente utilizados em Medicina Veterinária (Charalambous, Shivapour, Brodbelt & Volk, 2016), apesar da sua eficácia e segurança ainda não terem sido completamente estabelecidas nestes pacientes (Muñana, 2013). Apesar disso, o número de FAE autorizados para utilização em canídeos tem vindo a aumentar (Bhatti et al, 2015). Mesmo assim, o médico veterinário ainda enfrenta algumas limitações, nomeadamente com os animais jovens, devido à falta de informação relativa à sua administração e posologia. Os protocolos posológicos para adultos podem ser utilizados em jovens, porém, é necessário fazer a correta extrapolação, tendo em conta o crescimento, a maturação dos órgãos e a alteração do volume de distribuição, de forma a obter uma concentração plasmática dentro da janela terapêutica de cada fármaco (Cherubini & Platt, 2008).

Os FAE permitem limitar o desencadeamento ou a progressão da crise epilética (Papich, 2018), através da potenciação de processos inibitórios (GABA), redução da atividade excitatória neuronal (glutamato) ou alteração da condutância dos canais iónicos de membrana (bloqueio dos canais de sódio e/ou de cálcio) (Kortz, 2005; Cochrane, 2007). No caso específico de alguns fármacos, o mecanismo de ação ainda é desconhecido (Papich, 2018).

A terapêutica farmacológica deve ser iniciada em pacientes que apresentem dois ou mais episódios epiléticos num período de 6 meses, história de *status epilepticus* ou ataques em salva, alterações pós-*ictus* graves/muito duradouras (mais de 24 horas) e um aumento da frequência, duração e/ou gravidade das crises (Podell et al, 2016; Brewer, 2017). Não se tem conhecimento se a aplicação desta terapêutica no início da afeção altera o prognóstico,

porém, existe um estudo em canídeos que sugere que se o plano terapêutico for instituído o mais cedo possível, o controlo da doença será mais bem-sucedido (Thomas, 2010), no entanto, em alguns casos pode resultar em tratamento desnecessário (Child, 2012).

Para que os objetivos da terapêutica instituída sejam atingidos, o médico veterinário elabora um plano terapêutico com informações relativas ao início da terapêutica, seleção dos fármacos mais apropriados e respetiva posologia, monitorização e possibilidade de suspensão da sua administração (Thomas, 2010). Este plano deve ser adaptado para cada caso, considerando fatores relacionados com o próprio fármaco (mecanismo de ação, eficácia, segurança, efeitos secundários, interações farmacológicas, frequência de administração, custo) (Lowenstein, 2008; Muñana, 2013), com o paciente (estado de saúde, tipo e etiologia, patologias subjacentes) e com o proprietário (estilo de vida e disponibilidade financeira) (Cochrane, 2007; Bhatti et al, 2015). O cliente e o médico veterinário devem discutir abertamente estes fatores e decidir em conjunto quando e se o tratamento deve ser instituído, balanceando o risco e o benefício (Thomas, 2010).

Os FAE utilizados podem provocar, com alguma frequência, efeitos secundários, sendo necessário um acompanhamento próximo para garantir que esses sejam prontamente reconhecidos e, se necessário, revertidos (Lowenstein, 2008). Estes efeitos secundários podem ser dependentes da dose e serem, assim, previsíveis ou podem ocorrer de acordo com as características individuais do animal e tornarem-se imprevisíveis (Charalambous et al, 2016).

Numa fase inicial da terapêutica, recomenda-se a utilização de um único fármaco (Thomas, 2010). Porém, quando a resposta não é satisfatória (uma redução de pelo menos 50% da frequência das crises é considerada de sucesso) (Gagné, 2017), torna-se necessário associar fármacos, de forma a obter um melhor controlo (Thomas, 2010). De facto, verifica-se que cerca de 20-50% dos pacientes, chegam mesmo a necessitar de terapêutica múltipla (Cochrane, 2007). As desvantagens da implementação da terapêutica com mais do que um fármaco incluem uma maior despesa, necessidade de monitorização e interpretação da concentração dos fármacos, potenciais interações farmacológicas e horários de administração mais complicados (Thomas, 2010). Se com um fármaco o controlo for insuficiente, a sua dose deve ser aumentada de forma progressiva, nunca ultrapassando a dose máxima tolerada (Lowenstein, 2008). Um fármaco nunca deve ser considerado como não eficaz até ser atingida a concentração terapêutica plasmática máxima ou até ocorrerem efeitos secundários não aceitáveis. Se, com o aumento da dose, não ocorrer um controlo adequado, então, pode ser associado um segundo fármaco (Muñana, 2013). Na seleção deste, devem ser tomados em consideração fatores como o mecanismo de ação que deve ser diferente do primeiro fármaco, as possíveis interações farmacológicas e o risco/benefício da sua implementação na qualidade de vida do paciente (Podell et al, 2016). A posologia do segundo fármaco deve ser ajustada até reduzir a frequência das crises sem causar



toxicidade. Uma vez conseguido, o primeiro fármaco pode ser retirado de forma gradual, ajustando-se, novamente, a posologia do segundo (Lowenstein, 2008). Se, no período de suspensão do primeiro fármaco, o paciente voltar a desenvolver crises pode-se utilizar uma associação de fármacos. Em pacientes com crises graves ou frequentes em que há necessidade de obter imediatamente uma concentração plasmática eficaz, a abordagem é diferente, optando-se pela administração de uma dose de ataque, que depende do tempo de semi-vida do fármaco. Assim que a crise está controlada, a dose deve ser ajustada para minimizar os efeitos adversos (Thomas, 2010).

Como a resposta ao tratamento, por vezes, pode ser imprevisível, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados ao longo da terapêutica (Child, 2012), de forma a avaliar a eficácia do FAE (Muñana, 2013). O doseamento da concentração plasmática permite a utilização da dose eficaz mais baixa, a realização de ajustes na posologia, a prevenção de situações de toxicidade e um melhor controlo das crises (Rusbridge, 2014). A sua realização é indicada quando se atingem concentrações na janela terapêutica, após o início do tratamento, quando há alteração da dose ou imediatamente após a administração da dose de ataque, quando as crises não estão controladas apesar da administração de uma dose aparentemente correta, quando ocorrem sinais de toxicidade relacionados com a dose e a cada 6-12 meses para controlar se eventuais alterações na posologia não alteraram as concentrações plasmáticas sanguíneas dos FAE (Goiz-Márquez et al, 2008; Thomas, 2010). A função hepática também deve ser monitorizada, pois muitos destes fármacos sofrem metabolização hepática e podem causar hepatotoxicidade (Rusbridge, 2014).

Um fator muito importante, considerado como chave do sucesso no tratamento, é a adesão ou *compliance* do proprietário à terapêutica e para isso é indispensável a transmissão de informação detalhada e de forma acessível. O proprietário deve ter conhecimento do problema do seu animal e da terapêutica que irá ser instituída, compreendendo os objetivos e potenciais efeitos adversos (Thomas, 2010). O compromisso tanto monetário como de tempo deve ser assegurado, pois para além do custo dos fármacos os animais devem ser sujeitos a exames físicos e a avaliação laboratorial regular (Muñana, 2013). Os clientes devem entender a importância do cumprimento da administração dos fármacos, sabendo como actuar quando há uma falha, dando a dose em falta o mais rapidamente possível, ajustando as doses seguintes de acordo com essa hora. Atitudes como a interrupção repentina da medicação ou alterações da mesma devem ser fortemente desencorajadas (Thomas, 2010). É relevante transmitir a ideia de que a completa eliminação das crises é um objetivo irrealista e pouco provável (Cochrane, 2007).

A decisão de suspender a terapêutica farmacológica deve ser feita de forma tão cuidadosa como a decisão de a iniciar (Goiz-Márquez et al, 2008), e deve envolver tanto a opinião do proprietário como do médico veterinário responsável. Esta suspensão pode ser proposta por razões médicas, pela própria percepção do proprietário que pode não aceitar uma terapêutica

tão prolongada ou pela capacidade económica do proprietário. A descontinuação de FAE pode ser implementada após um período de mais de 1 ano sem qualquer tipo de crises. Porém, é um risco bem conhecido e mesmo após este período sem crises o paciente pode voltar a desenvolvê-las (Gesell, Hoppe, Löscher & Tipold, 2015), aconselhando-se que a suspensão seja efectuada de forma lenta e progressiva, ao longo de cerca de 6 meses (Thomas, 2010; Muñana, 2013). Num estudo de Gesell et al (2015), verificou-se que após a suspensão farmacológica, 36,4% dos canídeos mantiveram-se sem crises epiléticas, enquanto os restantes 63,6% acabaram por apresentar crises recorrentes, o que reflete uma grande incidência da sua recorrência. Thomas (2010) refere que a maioria das recidivas ocorre durante o período de suspensão farmacológica ou imediatamente a seguir a este. Sempre que se opta pela suspensão dos FAE, os animais devem ser cuidadosamente observados e controlados de forma a identificar e atuar em caso de recorrência (Gesell et al, 2015). Gesell et al (2015) verificaram, ainda, que alguns pacientes conseguiram conquistar o estatuto de livre de crises, porém os restantes não, sendo que um dos pacientes não conseguiu mesmo voltar a ser controlado farmacologicamente e teve que ser eutanasiado. Os proprietários devem ter o conhecimento de que o controlo das crises recorrentes pode ser difícil, após descontinuação da terapêutica, (Gesell et al, 2015) e que é impossível prever quais os pacientes que respondem adequadamente a esta (Thomas, 2010).

### **6.1.1 Terapêutica Farmacológica de Manutenção**

Em 2015, o ACVIM (*American College of Veterinary Internal Medicine*) elaborou um consenso que teve como objetivo providenciar à comunidade médico-veterinária orientações no controlo farmacológico crónico de crises epiléticas em canídeos. Os fármacos para administração nestas situações, mencionados neste artigo, foram o fenobarbital (FB), brometo de potássio, levetiracetam, primidona, imepitoína e zonizamida (Podell et al, 2016). De seguida, são apresentadas algumas características destes, bem como de outras opções farmacológicas.

O FB é considerado o fármaco de primeira escolha em canídeos com crises epiléticas (Lorenz & Kornegay, 2004; Papich, 2018). Estudos clínicos reportam que a terapêutica com este fármaco é eficaz em cerca de 60 a 93% de canídeos com epilepsia idiopática (Bhatti et al, 2015). No entanto, quando administrado de forma crónica, causa com frequência indução das enzimas microssomais hepáticas, o que resulta na sua metabolização mais rápida e, consequentemente, na redução do seu efeito farmacológico e em falha terapêutica (Löscher & Schmidt, 2006; Papich, 2018). Têm sido estudados outros fármacos, de forma a contornar este problema (Löscher & Schmidt, 2006).

O brometo de potássio é eficaz e seguro e pode ser utilizado como fármaco único ou como fármaco de associação (Cochrane, 2007), no entanto, não se revela tão eficaz em monoterapia como o FB (Papich, 2018). A maioria dos países pertencentes à União

Europeia apenas o aprovam como fármaco de associação na terapêutica de canídeos com crises resistentes ao fármaco de primeira escolha. Em pacientes mal controlados com FB, o brometo pode ser associado, o que resulta numa melhoria do controlo das crises devido ao efeito sinérgico destes dois fármacos (Bhatti et al, 2015). Estima-se que, aproximadamente, metade dos canídeos refratários ao tratamento com FB beneficia da associação do brometo de potássio (Goiz-Márquez et al, 2008).

O levetiracetam é um FAE eficaz e seguro, muito bem tolerado por pacientes veterinários, e com efeitos adversos mínimos (Child, 2012). Este é utilizado, principalmente, como fármaco de associação em pacientes refratários à terapêutica com outras substâncias (Papich, 2018). Num ensaio clínico em cães refratários à terapêutica com FB e brometo de potássio associou-se o levetiracetam, tendo-se observado uma redução na frequência das crises em 54% dos animais (Goiz-Márquez et al, 2008).

A primidona é um precursor do FB (Sanders, 2015), sendo metabolizada, na sua maioria, em FB e uma pequena fração em feniletilmalonamida (Papich, 2018). Os resultados obtidos através de alguns estudos, têm indicado que a primidona apresenta pouca ou nenhuma vantagem relativamente ao FB e a hepatotoxicidade é mais frequente (Lorenz & Kornegay, 2004). Logo, a sua aplicação em terapêutica de manutenção não é recomendada, podendo ser ineficaz e até mesmo perigosa para o paciente (Podell et al, 2016).

A imepitoína, aprovada a nível europeu, também pode ser utilizada (Podell et al, 2016). Tipold, Keefe, Loscher, Rundfels & Vries (2014) elaboraram um estudo no qual se pretendeu comparar a administração de imepitoína e de FB numa amostra populacional de canídeos com crises epilépticas generalizadas. Os resultados obtidos demonstraram que a imepitoína se revela tão eficaz como o FB no controlo das crises e com uma menor frequência de efeitos adversos, o que sugere a possibilidade da sua utilização com segurança como FAE de primeira linha (Tipold et al, 2014).

A zonizamida pode ser aplicada tanto como fármaco único, como fármaco de associação em conjunto com outros FAE (Taylor, 2014), com uma boa absorção após administração oral e mínimas interações farmacológicas (Kortz, 2005). Mais recentemente, a sua administração como fármaco único tem sido associada a efeitos adversos mais graves - hepatotoxicidade e acidose tubular renal – em cães (Bhatti et al, 2015). Quando administrada em conjunto com o FB a dose deve ser aumentada, pois sofre metabolização pelas enzimas microssomias hepáticas (Papich, 2018).

O ACVIM (2016) ainda classificou cada um dos fármacos anteriormente mencionados segundo a sua recomendação como fármaco único e de associação. Os fármacos mais recomendados como fármaco único foram apenas o FB e a imepitoína. Como fármaco de associação, o FB, o brometo de potássio, o levetiracetam e a zonizamida foram moderadamente recomendados (Podell et al, 2016).

Para além dos fármacos já mencionados, também a gabapentina e a pregabalina (análogos estruturais do GABA, estruturalmente semelhantes entre si) e o felbamato podem ser utilizados (de Lahunta & Glass, 2009; Bhatti et al, 2015). Os dois primeiros são, sobretudo, aplicados como fármaco de associação. O felbamato devido à limitação dos estudos relativos à sua utilização e face à variabilidade de fármacos disponíveis, é utilizado apenas em último recurso (Papich, 2018).

As benzodiazepinas (BZP) são uma classe de FAE com utilização limitada em terapêutica de manutenção de canídeos, revelando-se eficazes em situações de emergência ou de previsibilidade da crise (Goiz-Márquez et al, 2008). O diazepam é a BZP mais utilizada (Lorenz & Kornegay, 2004), porém, em terapêutica de manutenção em canídeos implica administrações frequentes, devido ao seu curto período de ação (Papich, 2018). Para além disso, a diminuição gradual das suas propriedades terapêuticas (Child, 2012), também contribui para a sua limitada utilização para o controlo a longo prazo das crises nesta espécie. Esta situação ocorre devido à diminuição da síntese do recetor da BZP e/ou do recetor GABA (Papich, 2018). O clorazepato e o clonazepam também pertencem a este grupo e podem ser administrados nesta espécie. O primeiro pode ser administrado conjuntamente com o FB, demonstrando-se eficaz (Goiz-Márquez et al, 2008).

Na Tabela 7 apresenta-se a posologia de cada um dos fármacos referidos anteriormente.

Tabela 7. FAE disponíveis para utilização em terapêutica de manutenção em canídeos com crises epilépticas e respetiva dose inicial (Papich, 2018).

Fármaco		Dose Inicial
Fenobarbital		2,5-3 mg/kg BID Ajustar gradualmente até 6-8 mg/kg, se necessário
Brometo de Potássio		30-40 mg/kg, SID
Levetiracetam		20 mg/kg, TID
Primidona		3-5 mg/kg BID-TID
Imepitoína		10-30 mg/kg, BID (iniciar com dose mais baixa, 10 mg/kg BID, aumentar gradualmente até efeito desejado - máximo de 30 mg/kg, BID)
Zonizamida		3 mg/kg BID; 7-10 mg/kg BID (com FB)
Gabapentina		10-20 mg/kg, TID
Pregabalina		4 mg/kg, BID
Felbamato		15-20 mg/kg, TID
BZP	Diazepam	Não recomendada, apenas em emergência
	Clorazepato	2 mg/kg BID
	Clonazepam	0,5 mg/kg BID-TID

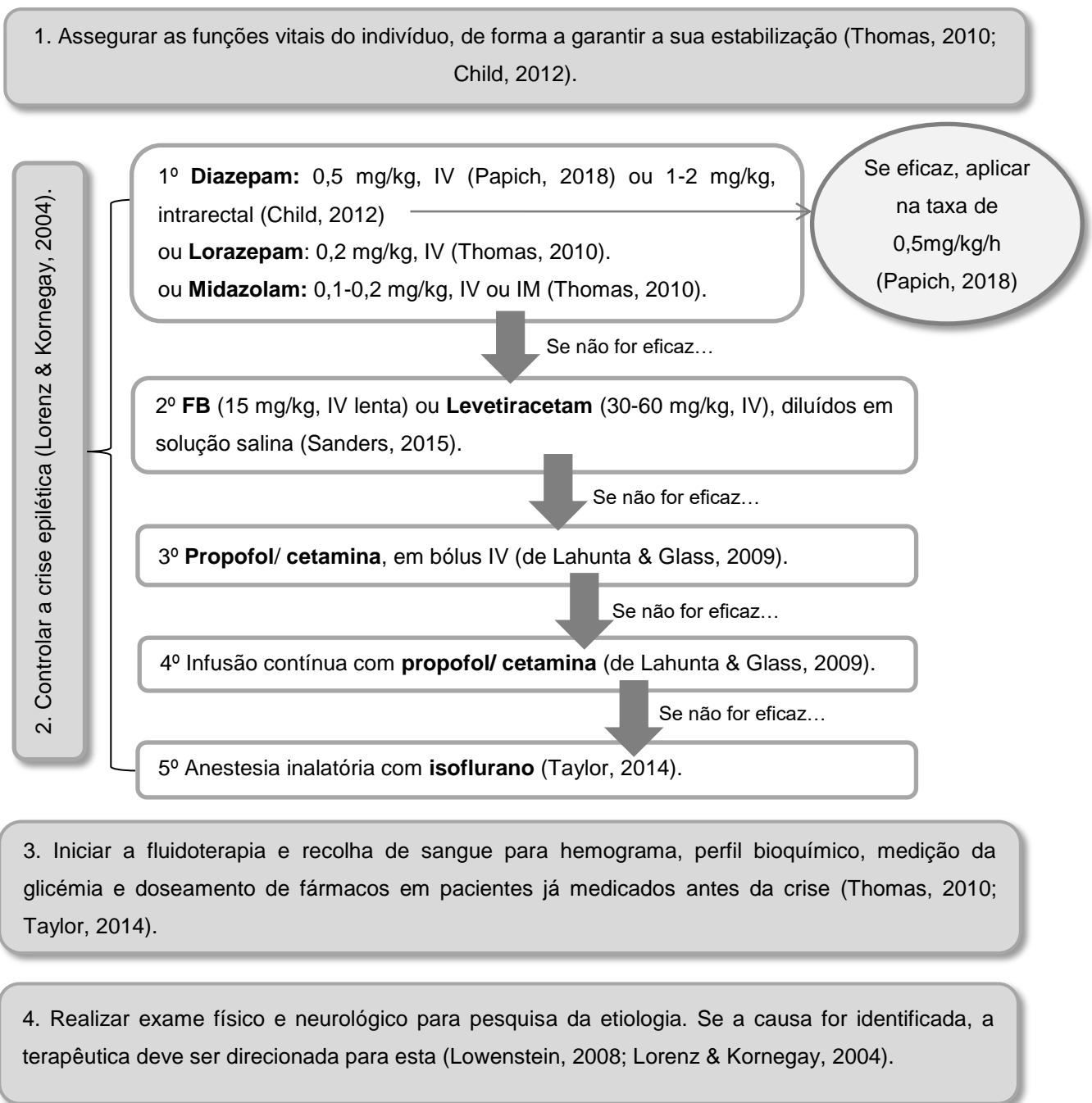
### 6.1.2. Terapêutica Farmacológica em Situações de Emergência

O *status epilepticus* e os ataques em salva são situações de emergência e devem ser tratados de forma imediata, pois podem resultar em danos cerebrais irreversíveis e em pacientes refratários aos FAE (Lorenz & Kornegay, 2004; Lowenstein, 2008). Normalmente, estas situações têm início em casa do paciente, exigindo que este seja transportado até ao hospital, o que resulta no atraso da terapêutica. Assim, mesmo em casa, podem e devem ser executadas determinadas ações na tentativa de travar a crise epilética (Thomas, 2010). É importante dar a conhecer e discutir com o proprietário os métodos de atuação que pode providenciar aquando do tratamento de emergência ao seu animal na sua própria casa (Podell, 2004). A administração retal de diazepam, a uma dose de 1 mg/kg, podendo ser repetida no máximo 3 vezes num período de 24 horas, tem sido utilizada com bastante frequência (Muñana, 2013). Uma dose mais elevada, de 2 mg/kg, deve ser administrada em pacientes medicados com FB de forma crónica, devido ao aumento da *clearance* das BZP (Podell, 2004). Outras BZP como o lorazepam e o midazolam também podem ser administradas (Muñana, 2013) por uma via diferente, a intranasal (IN), ambas numa dose de 0,2 mg/kg. O diazepam também pode ser utilizado por esta via, porém, a dose é maior o que implica um maior volume a ser administrado (Sanders, 2015). Se as crises se mantiverem após a terapêutica instituída pelo proprietário ou se o estado mental do paciente estiver alterado, deve ser procurada ajuda médico-veterinária (Thomas, 2010).

Em ambiente hospitalar, o procedimento inicial em situações de emergência implica o conhecimento da terapêutica farmacológica e do suporte básico de vida (Thomas, 2010). Nestas situações, um plano geral das ações que devem ser tomadas deve ser implementado e cumprido. De seguida, apresenta-se uma proposta de um plano (Esquema 1), sendo importante referir que alguns dos passos descritos devem ser executados, tanto quanto possível, simultaneamente (Sanders, 2015). Em relação à colocação do acesso venoso, este deve ser realizado logo que possível (Thomas, 2010).

É importante referir que, na terapêutica inicial de situações de emergência, o diazepam se demonstra com especial relevância, devido à elevada capacidade em atingir concentrações no cérebro muito rapidamente. Porém, devido à elevada lipossolubilidade, a distribuição é bastante rápida, o que resulta num efeito antiepilético curto (15-20 minutos) com recorrência das crises 30 minutos, após a sua administração (Thomas, 2010).

Esquema 1. Plano geral de ações a serem tomadas em situações de emergência de crises epiléticas.



## 6.2. Terapêutica Não Farmacológica

Apesar da utilização de um plano terapêutico farmacológico adequado, verifica-se que cerca de 75 a 85% dos canídeos com epilepsia idiopática continuam a desenvolver crises epiléticas e aproximadamente 20 a 30% permanecem mal controladas. Foi verificada a necessidade de recorrer a outras modalidades terapêuticas, que possam ser utilizadas de forma a complementar os FAE (Platt, 2014c).

Encontram-se disponíveis as terapêuticas não convencionais, terapia dietética, estimulação vagal e abordagem cirúrgica (Platt, 2014c). Em pacientes que permanecem descontrolados com FAE, o uso desta abordagem menos convencional pode se revelar benéfica. No

entanto, a informação disponível relativamente à sua utilização em Medicina Veterinária é limitada, sendo difícil informar o proprietário relativamente à sua eficácia (Brewer, 2017).

### **6.2.1. Terapêuticas Não Convencionais**

A acupunctura tem sido utilizada em Medicina Humana há centenas de anos. Porém, apenas na última década se verificou um aumento do interesse nesta área, presenciando-se um crescente número de médicos veterinários com certificado em acupunctura (Jeong et al, 2013). Esta técnica pertence a um ramo da Medicina Tradicional Chinesa e é uma opção terapêutica em patologias neurológicas (Umarji, 2018).

A acupunctura apresenta diferentes técnicas de estimulação dos pontos, sendo que, as mais utilizadas para controlo das crises epiléticas são a simples, a farmacoacupunctura (vitamina B12) e os implantes de ouro (Platt, 2014c; Umarji, 2018), cabendo ao médico veterinário a responsabilidade pela seleção da modalidade mais adequada, de acordo com a patologia do paciente. Num ensaio clínico referido por Kortz em 40 cães com epilepsia idiopática, aplicou-se implantes de ouro, constatou-se que em 50% se podia retirar por completo a medicação sem risco de novas crises (com exceção em situações de *stress*), em 25% manteve-se o controlo com uma redução na dosagem dos fármacos e em outros 25% observou-se uma taxa de insucesso (Kortz, 2005). Num outro estudo, também em cães com suspeita de epilepsia idiopática, em que foi utilizada a técnica simples, observou-se que 83% não desenvolveu crises epiléticas nos 12 meses de observação (Jeong et al, 2013).

Ainda no grupo de terapêuticas não convencionais, destaca-se a homeopatia, porém, existem poucos estudos científicos relativamente à sua eficácia em pacientes veterinários com crises epiléticas. Em dois estudos efetuados, utilizou-se *Atropa belladonna* e huperzine A em canídeos com epilepsia idiopática e com crises focais, respetivamente. No primeiro estudo, nas primeiras 2 semanas ocorreu uma diminuição da frequência das crises e com a continuidade do tratamento (7 semanas) não se observou nenhuma crise na maioria dos pacientes, estas apenas reapareceram em dois casos devido à suspensão da terapêutica, que ao ser retomada permitiu um novo controlo. No segundo estudo com huperzine A, verificou-se a supressão das crises durante vários meses, mas o seu efeito não se demonstrou longo (Platt, 2014c).

### **6.2.2. Estimulação Vagal**

A estimulação vagal pode ser um método alternativo a ter em consideração em casos de crises epiléticas (Muñana, 2013). Através de cirurgia, é implantado, no tecido subcutâneo do pescoço, um aparelho que emite estímulos elétricos repetitivos a nível do nervo vago esquerdo (Podell et al, 2016), devido à sua menor influência na função cardíaca comparativamente ao direito (Sanders, 2015). O efeito anticonvulsivo resultante não é completamente compreendido, no entanto, associa-se à estimulação das fibras aferentes do

nervo vago que influenciam a atividade cerebral, ao modularem a transmissão sináptica (Podell et al, 2016).

Para avaliar a eficácia da estimulação vagal no controlo de crises refratárias aos FAE e determinar a sua segurança e tolerabilidade, foi realizado um estudo clínico. Foram selecionados 10 cães com epilepsia refratária, que foram submetidos a estimulação vagal durante 13 semanas, sendo que nas últimas 4 se verificou uma diminuição da frequência das crises, o que sugere a potencial eficácia e segurança desta técnica em cães (Muñana et al, 2002).

O elevado custo do aparelho, associado à incerteza da eficácia terapêutica, tornam esta terapêutica raramente utilizada em Medicina Veterinária (Muñana, 2013).

A compressão ocular também é descrita como um método para estimular o nervo vago de forma a controlar as crises (Chandler, 2006), que se revela bastante útil em pacientes em *status epilepticus* sem acesso IV. Ao aplicar pressão nos dois globos oculares com as pálpebras fechadas, a crise epilética pode terminar, permitindo a colocação do acesso para posterior administração de fármacos (de Lahunta & Glass, 2009).

### **6.2.3. Dietética**

A dieta cetogénica é caracterizada por um alto teor em gordura e baixo em proteína e carboidratos (Kortz, 2005), utilizada com sucesso no controlo de crises epiléticas em crianças e adultos (Chandler, 2006). Apesar do cérebro ser dependente da glicose como fonte energética, em determinadas situações este pode obter energia através de corpos cetónicos, derivados dos ácidos gordos. A dieta cetogénica providencia um aumento das reservas energéticas do cérebro, o que contribui para a estabilidade neuronal (Sanders, 2015). No entanto, o mecanismo de ação exacto que justifica a eficácia desta dieta não é totalmente conhecido (Chandler, 2006). Em pacientes a quem foi fornecida esta dieta, verificou-se um aumento da concentração plasmática de acetona e ácido decanóico. Recentemente, o aumento da concentração deste último tem sido associado a esta eficácia no controlo das crises epiléticas. O ácido decanóico atua como um antagonista não competitivo do recetor AMPA, o que resulta numa inibição direta da neurotransmissão excitatória (Chang et al, 2015).

A indução de cetose em canídeos torna-se mais complicada do que em humanos. (Chandler, 2006). Em períodos de jejum, o corpo do cão adapta-se aumentando a gluconeogénese e diminuindo a utilização de glucose no corpo. Este fenómeno, em períodos de acesso energético reduzido, previne a atuação da dieta cetogénica (Sanders, 2015).

Com o intuito de avaliar a eficácia da dieta cetogénica como terapêutica no controlo de crises, foram realizados alguns estudos. Um destes foi efetuado em canídeos, não se tendo verificado efeitos benéficos a nível da frequência das crises (Muñana, 2013), possivelmente



devido ao baixo teor da gordura na dieta cetogénica utilizada (57%). Com um estudo de Law, Davies, Pan, Zanghi, Want & Volk (2015), pretendeu-se comparar o efeito de uma dieta cetogénica contendo triglicerídeos de cadeia média (TCM) e de uma dieta placebo em cães (21) com epilepsia idiopática sujeitos a terapêutica farmacológica de manutenção. Os resultados deste foram satisfatórios, com diminuição da frequência das crises nos pacientes sujeitos à dieta cetogénica. Da totalidade dos animais, 14% não desenvolveu nenhuma crise, 33% teve uma redução da frequência superior a 50%, 24% uma redução inferior a 50% e 29% não demonstrou qualquer resposta. Segundo os autores, os dados obtidos demonstraram as propriedades antiepiléticas associadas a dietas cetogénicas e forneceram evidências dos TCM como uma opção terapêutica (Law et al, 2015). As dietas suplementadas com TCM podem apresentar um menor teor em gordura e um maior em proteína e carboidratos, comparativamente às dietas cetogénicas tradicionais. Isto permite um aumento da palatabilidade e da carga nutricional da dieta, um fator importante quando a dieta necessita de ser implementada de forma crónica (Gagné, 2017).

Outros tipos de dietas que têm sido avaliados para o controlo das crises são as hipoalergénicas e a suplementação com ácidos gordos. Existem alguns estudos, em Medicina Humana, que associam a alergia à ocorrência de epilepsia. Nestes indivíduos, dietas hipoalergénicas podem reduzir a frequência das crises (Chandler, 2006). Um estudo retrospectivo relativo ao uso desta dieta em cães com crises não controladas descreve um melhor controlo em 7 de um total de 8 cães, apesar deste estudo não ter sido controlado e os resultados completos não terem sido publicados (Lujan et al, 2004). Estudos efetuados para avaliação do uso de ácidos gordos em cães com epilepsia refratária, não encontraram diferença significativa na frequência das crises entre o grupo suplementado e o placebo (Podell et al, 2016).

#### **6.2.4. Cirúrgica**

A opção cirúrgica é a única terapêutica que oferece uma possível cura para a epilepsia e que deve ser tomada em consideração, principalmente, em pacientes nos quais a eutanásia se torna a única opção viável (Sanders, 2015).

A escolha do tipo de cirurgia a executar depende do tipo de crise epilética, da localização do foco e da presença de lesões neurológicas. Os procedimentos cirúrgicos utilizados em Medicina Humana incluem: lobectomia, *corpus callosotomia*, transecção subpial múltipla, lesionectomia, hemisferectomia funcional, entre outras. No entanto, nem todos estes procedimentos foram estudados em pacientes veterinários (Platt, 2014c). A secção do corpo caloso já foi executada com sucesso em 6 cães saudáveis para determinar a morbilidade cirúrgica, porém o papel deste procedimento no tratamento de crises epiléticas não foi provado. A maioria manteve-se clinicamente normal, sendo que apenas um demonstrou sintomas persistentes, com melhoria progressiva (de Lahunta & Glass, 2009).

Sempre que a cirurgia se torna praticável, os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente avaliados. As complicações cirúrgicas principais deste tipo de intervenção cirúrgica são enfarte cerebral, hemorragia/infeção intracraniana e lesão de nervos cranianos. A morbidade e mortalidade variam de acordo com a idade do paciente e tipo de cirurgia (Platt, 2014c). Alguns estudos demonstraram que a opção cirúrgica apresenta uma menor morbidade e custos associados, comparativamente à terapêutica farmacológica (Sanders, 2015).

A probabilidade de sucesso cirúrgico é tanto maior quanto mais precisa for a localização da zona epileptogénica, com recurso a técnicas de diagnóstico avançadas, cujo acesso se encontra muitas vezes restringido em Medicina Veterinária (Sanders, 2015).

A cirurgia para o tratamento de crises epiléticas poderá tornar-se numa opção cada vez mais viável à medida que os meios de diagnóstico existentes evoluem e se tornam mais acessíveis, novas formas de diagnóstico são estudadas e novas modalidades de terapêutica cirúrgica são investigadas (Sanders, 2015).

## **7. Prognóstico e Qualidade de Vida**

A terapêutica instituída para controlo das crises epiléticas pode ter três resultados, ausência de crises, permanência das crises com sucesso terapêutico parcial ou continuação das crises sem sucesso terapêutico. É consensual que o objetivo do maneio terapêutico reside no primeiro resultado, ou seja, em animais livres de crises, sendo que um paciente só deve ser assim considerado se não ocorrer nenhuma crise num período de, pelo menos, 12 meses. A permanência das crises com sucesso terapêutico parcial tem em consideração a redução da frequência e/ou gravidade das crises epiléticas/crises em *salva/status epilepticus*. No entanto, em determinadas situações não se verifica qualquer sucesso terapêutico por ineficácia farmacológica. Estes pacientes ainda podem alcançar o estatuto de livres de crises se forem tomadas medidas como por exemplo, modificação da terapêutica aplicada, dos fármacos ou da sua posologia (Potschka et al, 2015).

A elaboração do prognóstico deve basear-se no diagnóstico efetuado, na resposta à terapêutica e no conhecimento das particularidades inerentes à espécie (Platt, 2014d). Um exemplo de uma destas particularidades é a raça, sendo que esta pode influenciar o prognóstico, pois determinadas raças experienciam uma forma mais agressiva de crises epiléticas do que outras, como é o caso do *Border Collie* (Podell et al, 2016).

Os canídeos com epilepsia apresentam um risco de morte prematura superior, comparativamente à população em geral (Platt, 2014d), que se revela maior durante os primeiros 2 anos após o diagnóstico (Berendt, Gredal, Ersbøll & Alving, 2007). O tempo médio de vida dos pacientes é influenciado por fatores como a sua qualidade de vida e o stress emocional e disponibilidade financeira do proprietário. Muitas vezes, o cliente opta pela eutanásia em vez da terapêutica, como resultado desta influência (Brewer, 2017). De

facto, a eutanásia é o fator que mais contribui para o aumento da taxa de mortalidade (Podell et al, 2016), seguindo-se a morte súbita, quedas e trauma (Potschka et al, 2015). O tempo de sobrevivência destes animais (desde a primeira crise) é de cerca de 2,3 anos (Berendt et al, 2007).

O conceito de QdV relacionado com a saúde, no Homem, é definido como o resultado do efeito de uma condição médica e/ou da sua terapia num dado paciente. Esta é subjetiva e engloba os domínios físico, psicológico, social e comportamental do paciente (Wessmann, Volk, Parkin, Ortega & Anderson, 2014). Em Medicina Veterinária, a sua avaliação é mais limitada, resultando num grande desafio. A Qdv deve ser avaliada no animal (controlo das crises, efeitos adversos da terapêutica) e no proprietário (restrições na sua vida, frustrações, stress, ansiedade) (Potschka et al, 2015). Nos proprietários é necessário realizar uma análise minuciosa, procurando entender qual o impacto que as crises epiléticas do seu animal tem na sua vida (Podell et al, 2016). A avaliação deste parâmetro deve ser efectuada antes da instituição do protocolo terapêutico, após o seu início e após a realização de ajustes, aconselhando-se a sua repetição anual devido às possíveis variações (Wessmann et al, 2014; Potschka et al, 2015).

## **PARTE III – Estudo observacional**

### **1. Objetivos**

O presente estudo exploratório e observacional teve como objetivo geral a identificação e posterior caracterização de casos clínicos de pacientes veterinários com história de crises convulsivas. Assim, de uma forma mais específica, os objetivos do estudo foram:

- Caracterizar a amostra populacional, de acordo com o sexo, estado reprodutivo, raça, idade e peso corporal;
- Identificar o tipo de crise, origem da alteração, etiologia, causa mais provável, meios de diagnóstico e causa de morte mais frequente;
- Identificar situações de emergência e protocolo terapêutico aplicado;
- Identificar possíveis fatores de risco capazes de aumentar a susceptibilidade a esta alteração;
- Determinar a idade na primeira crise e o tempo médio de sobrevivência da amostra populacional;
- Reconhecer o protocolo farmacológico aplicado em cada paciente com posterior avaliação da sua eficácia;
- Averiguar a existência de relação entre a origem da alteração e as variáveis idade na primeira crise e raça e entre o desenvolvimento de *status epilepticus* e a causa de morte;
- Comparar as médias da idade na primeira crise nos grupos das variáveis sexo e origem da alteração;
- Compreender a influência de determinadas variáveis na sobrevivência ou não dos pacientes.

Assim, neste estudo, pretendeu-se analisar se a amostra populacional se enquadra no que vem descrito na bibliografia, no que diz respeito aos parâmetros acima referidos.

### **2. Materiais e Métodos**

#### **2.1. Amostra do estudo**

A amostra populacional consistiu num total de 34 canídeos, que se apresentaram durante o período de 1 de setembro de 2017 a 28 de janeiro de 2018 no HVSM com história de crise convulsiva.

Os animais incluídos neste estudo apresentaram pelo menos um caso de crise convulsiva, podendo ser este o motivo inicial da consulta ou não. A raça, sexo, idade, estado reprodutivo e peso corporal não foram considerados como critério de seleção nestes pacientes.

Para além destas crises, sabe-se que os animais podem ser afetados por outros eventos paroxísticos que podem ser confundidos entre si. Por este motivo, aliado à limitada observação do evento por parte do médico veterinário, a obtenção de uma história

detalhada e precisa dos eventos observados pelo proprietário revelou-se de extrema importância. Porém, determinadas situações em que persiste a dúvida se o evento paroxístico ocorrido corresponde, de facto, a uma crise convulsiva, foram excluídas do estudo. Os animais que se apresentaram ao CAMV uma única vez, com uma crise, e que nunca efetuaram qualquer tipo de controlo também foram excluídos.

## **2.2. Obtenção de dados e métodos de diagnóstico disponíveis**

Os dados do paciente, o historial, os resultados dos métodos de diagnóstico e a sua evolução foram adquiridos através do sistema informático QVET. Em alguns casos, a ficha da unidade de internamento encontrava-se disponível. Para além disso, a participação pessoal da estudante no atendimento médico a alguns casos contribuiu para a obtenção de algumas destas informações.

Os métodos de diagnóstico disponibilizados para estes pacientes incidiam no exame (físico geral, oftalmológico, neurológico), análises laboratoriais, ecografia, raio-X, RMN, TAC e análise de LCR.

## **2.3. Variáveis em análise**

Na caracterização da amostra populacional foram considerados as seguintes variáveis: sexo, raça, estado reprodutivo, idade e peso corporal.

A classificação das crises convulsivas foi realizada na totalidade dos pacientes, ao nível do tipo de crise identificada, origem da alteração e possível etiologia. Relativamente ao tipo de crise, este foi classificado em generalizado, focal, generalizado e focal (dois tipos de crise em momentos diferentes) ou focal com evolução para a generalização. De acordo com a origem da alteração, as crises foram consideradas de origem intracraniana ou extracraniana. No entanto, em determinadas situações em que o historial médico e os métodos aplicados não permitiram a obtenção de um diagnóstico conclusivo relativo à origem, esta assumiu a designação de desconhecida. As crises foram, ainda, associadas a determinadas etiologias de acordo com a sua origem.

Foram, ainda, identificados os meios de diagnóstico mais utilizados (exame físico geral e específico/ análises sanguíneas/ ecografia/ raio-X/ RMN/ TAC/ análise do LCR/ EEG), os possíveis fatores de risco (endógenos/ exógenos), as situações de emergência, os protocolos terapêuticos aplicados (farmacológico/ não farmacológico) e as suspensões e doseamentos farmacológicos realizados.

A eficácia do plano terapêutico foi classificada apenas com base na ocorrência ou não de crises convulsivas após a sua aplicação. Assim, foram estabelecidas 4 categorias: eficaz (sem crises há mais de 1 ano), parcialmente eficaz (diminuição da gravidade e/ou frequência), não eficaz (sem alteração) e sem informação suficiente (período desde o início da terapêutica farmacológica muito curto para aferir relativamente à sua eficácia).

As variáveis mortalidade e causa de morte (motivada pelas crises convulsivas/outras situações) também foram tidas em consideração.

O tempo de sobrevivência correspondeu ao intervalo de tempo (dias) desde a primeira crise convulsiva até ao dia da morte ou até ao dia do último registo do paciente. Os pacientes que não morreram e os pacientes que morreram por causas não relacionadas com a alteração em estudo foram assinalados como censurados.

Para avaliar a existência de associação entre as variáveis origem da alteração e idade na primeira crise, os animais foram agrupados quanto à idade em 3 categorias: até 1 ano, entre 1 e 5 anos e mais de 5 anos.

## **2.4. Análise estatística dos dados**

Para a análise estatística dos dados individuais de cada animal, utilizou-se o *software* IBM SPSS *Statistics* versão 25.

Através da estatística descritiva, procedeu-se à análise univariada das variáveis quantitativas e qualitativas, que permitiu a obtenção de características descritivas, tabelas e gráficos. Para testar se a variável em análise apresenta uma distribuição normal, executou-se o teste *Shapiro-Wilk*. As variáveis qualitativas são descritas pela sua frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis quantitativas são representadas pela média e desvio-padrão ou pela mediana e amplitude interquartil ( $Q_3-Q_1$ ) consoante a sua distribuição seja normal ou não, respetivamente. Além disso, apresentou-se também o seu mínimo e máximo.

A mediana do tempo de sobrevivência de cada paciente foi calculada através do método de *Kaplan-Meier*.

Para algumas avaliações foram aplicados testes não paramétricos (*Fisher*, *Mann-Whitney* e *Kruskal Wallis*) devido à não verificação da condição da normalidade da amostra. Estes testes foram aplicados de acordo com a quantidade de grupos existentes. Para testar a associação entre variáveis qualitativas aplicou-se o teste exato de *Fisher*, devido ao facto de nas tabelas de contingência se encontrarem células com uma frequência esperada menor do que 5.

A regressão logística binária foi utilizada com o intuito de investigar, dentro de um grupo de variáveis, quais são capazes de explicar a sobrevivência dos pacientes em estudo, obtendo-se o valor de *Odds Ratio* (OR).

Em todos os testes descritos anteriormente, o intervalo de confiança considerado foi de 95% e apenas valores de  $p < 0,05$  foram classificados com significância estatística.

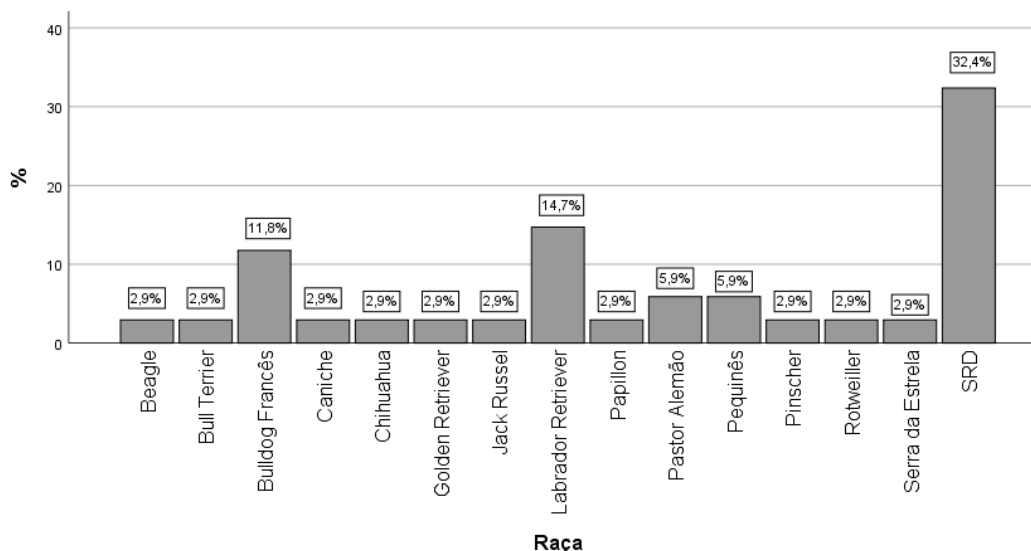
## **3. Resultados**

### **3.1. Caracterização da amostra populacional**

Para este estudo, utilizou-se uma amostra populacional constituída por 34 canídeos. Nestes, o sexo masculino foi o prevalente, com uma percentagem de 61,8% (n=21), sendo os

restantes 38,2% (n=13) representados pelo sexo feminino. A percentagem correspondente a animais férteis foi de 76,5% (n=26). Relativamente às raças identificadas, verificou-se que 11 cães (32,4%) foram classificados como sem raça definida (SRD) e os restantes 23 como raça pura. Neste último grupo, foram identificadas 14 raças, destacando-se o Buldogue Francês (11,8%, n=4) e Labrador *Retriever* (14,7%, n=5) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição das raças de canídeos identificadas na amostra populacional.



Pelo teste *Shapiro-Wilk*, verificou-se que os dados relativos à idade não diferem, de forma estatisticamente significativa, de uma distribuição normal. A idade média foi  $7,62 \pm 4,22$  anos (aproximadamente 7 anos e 7 meses). A idade mínima foi 2 meses e a máxima 17 anos e 7 meses.

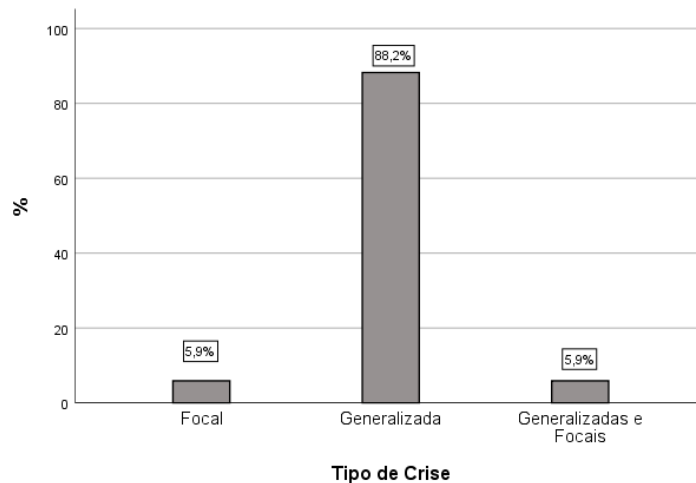
A distribuição do peso não se apresentou normal, com uma mediana de 13,10 kg (amplitude interquartil 22,29 kg), com um máximo de 46,50 kg e mínimo de 1,30 kg.

### 3.2. Caracterização das crises convulsivas

#### 3.2.1. Tipo de crise

A maioria dos pacientes (n=30) apresentou crises generalizadas, o que corresponde a uma percentagem de 88,2%. Cerca de 5,9% (n=2) desenvolveram crises focais e os restantes 5,9% (n=2) crises generalizadas e focais. Não foram observados casos de crises focais com generalização secundária (Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribuição dos tipos de crise na totalidade dos pacientes.

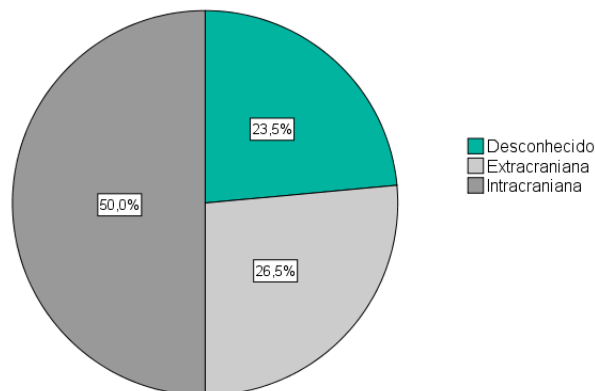


### 3.2.2. Origem da alteração

As alterações de origem intracraniana foram as mais frequentes, observadas em 17 casos (50,0%), seguindo-se as extracranianas com 9 (26,5%) e as desconhecidas com 8 (23,5%) (Gráfico 3).

Os casos de origem desconhecida corresponderam, na sua maioria, a pacientes aos quais não foi aplicado um plano de diagnóstico específico. Em algumas situações, apenas se efetuaram análises sanguíneas sem resultado conclusivo e um único caso, que apesar de só ter desenvolvido uma crise, realizou uma RMN, também sem resultados conclusivos.

Gráfico 3. Distribuição da origem das crises convulsivas em canídeos.



### 3.2.3. Etiologia

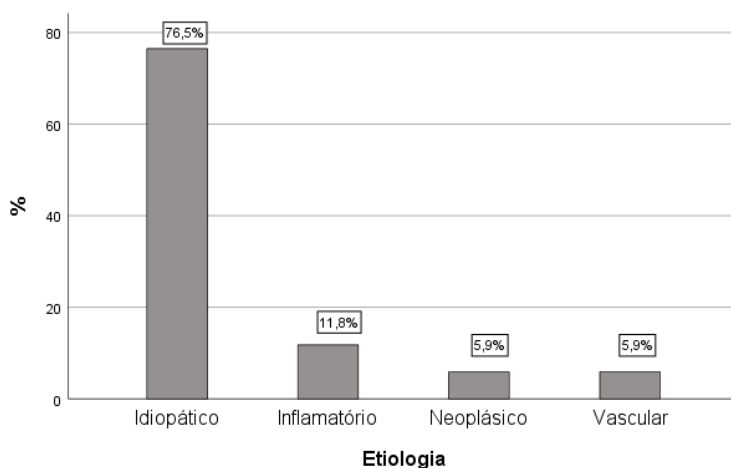
Com base na origem das crises observadas e nos resultados do plano de diagnóstico aplicado, estas crises foram associadas a uma determinada etiologia. As designadas como de origem desconhecida foram eliminadas desta análise.

As crises de origem extracraniana identificadas na amostra populacional foram representadas, na sua totalidade, por alterações metabólicas (n=9). Nas de origem intracraniana, as alterações idiopáticas foram as mais frequentes (n=13, 76,5%), seguindo-



se as inflamatórias (n=2, 11,8%) e as neoplásicas e vasculares, sendo as duas últimas representadas apenas por um caso (5,9% cada uma) (Gráfico 4).

Gráfico 4. Etiologia das crises convulsivas de origem intracraniana em canídeos.



Para cada um dos grupos de possíveis etiologias, referidos anteriormente, associou-se a causa mais provável, tendo por base a história e os resultados dos exames de diagnóstico. Na tabela 8 estas são apresentadas, de acordo com o grupo etiológico a que pertencem e a origem, com referência às raças afetadas.

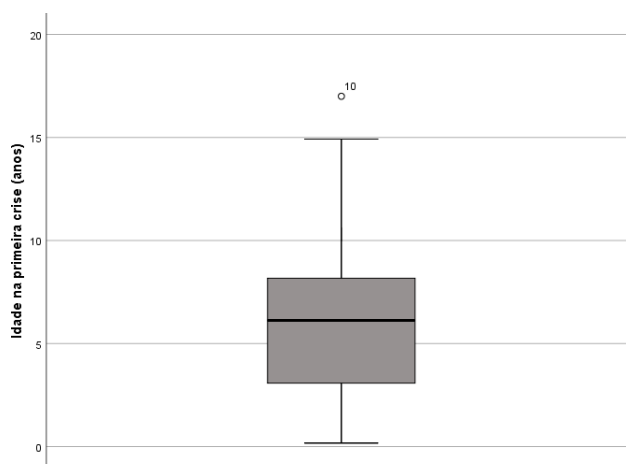
Tabela 8. Causas mais prováveis das alterações intracranianas e extracranianas na amostra populacional.

	Etiologia	Causas	Raça
Origem Intracraniana	Inflamatório	- Suspeita de MEG	- 1 <i>Bull Terrier</i> , 1 Buldogue Francês (n=2; 11,8%)
	Neoplásico	- Neoplasia secundária	- 1 SRD (n=1; 5,9%)
	Vascular	- Compatível com AVC	- 1 SRD (n=1; 5,9%)
	Idiopático	- Epilepsia idiopática	- 1 <i>Jack Russel</i> , 3 Buldogue Francês, 5 SRD, 1 Caniche, 2 Labrador <i>Retriever</i> , 1 Pastor Alemão (n=13; 76,5%)
Origem Extracraniana	Metabólico	- Distúrbios da tireóide	- 1 <i>Pinscher</i> , 1 <i>Chihuahua</i> (n=2; 22,2%)
		- Alterações hepáticas	- 1 Labrador <i>Retriever</i> (n=1; 11,1%)
		- Alterações renais	- 1 <i>Papillon</i> , 1 Pastor Alemão, 2 SRD (n=4; 44,4%)
		- Hipoglicemia	- 1 <i>Rotweiler</i> , 1 Pequês (n=2; 22,2%):

### 3.2.4. Idade estimada à primeira crise convulsiva

Com recurso ao teste *Shapiro-Wilk*, observou-se que os dados relativos à idade dos pacientes na primeira crise se aproximam, significativamente, de uma distribuição normal. A idade média a que os pacientes iniciaram as crises foi  $6,60 \pm 4,20$  anos (aproximadamente 6 anos e 7 meses). O valor mínimo foi 2 meses e o máximo 17 anos, sendo que este último corresponde ao valor *outlier* visível no Gráfico 5.

Gráfico 5. Distribuição em *box-plot* da idade dos animais na primeira crise convulsiva.



Como a maioria dos pacientes apresentou como etiologia mais provável a epilepsia idiopática aplicou-se o teste *Shapiro-Wilk* nestes pacientes, tendo-se observado que os dados relativos à idade na primeira crise não se aproximam, significativamente, de uma distribuição normal. A mediana da idade na primeira crise em pacientes com epilepsia idiopática foi 3,17 anos (cerca de 3 anos e 2 meses) e a amplitude interquartil de 5,61 anos. A idade mínima identificada foi 1 ano e 7 meses e a máxima 17 anos.

### 3.2.5. Fatores de risco

Em 4 pacientes (11,8%) foi possível associar o desenvolvimento da crise com determinados fatores de risco. Em 3 pacientes, o fator exógeno relacionado com o *stress*/ansiedade demonstrou-se como possível desencadeador das crises. No outro caso, deveu-se a um fator endógeno associado ao cio. Estas situações foram identificadas em canídeos de raça Buldogue Francês (n=2), *Jack Russel* (n=1) e SRD (n=1).

### 3.2.6. Situações de emergência

Da totalidade de casos analisados, cerca de 35,3% (n=12) desenvolveu pelo menos um *status epilepticus*, ou seja, uma crise contínua com duração superior a 5 minutos ou duas ou mais crises sem recuperação completa da consciência entre elas (Tabela 9). No entanto, só em 5 destes casos (41,7%) é que se verificou que o *status epilepticus* correspondeu à primeira crise observada naquele animal (Tabela 9). É relevante referir que num destes

pacientes a duração da crise foi demasiado longa, tendo resultado em alterações cerebrais permanentes.

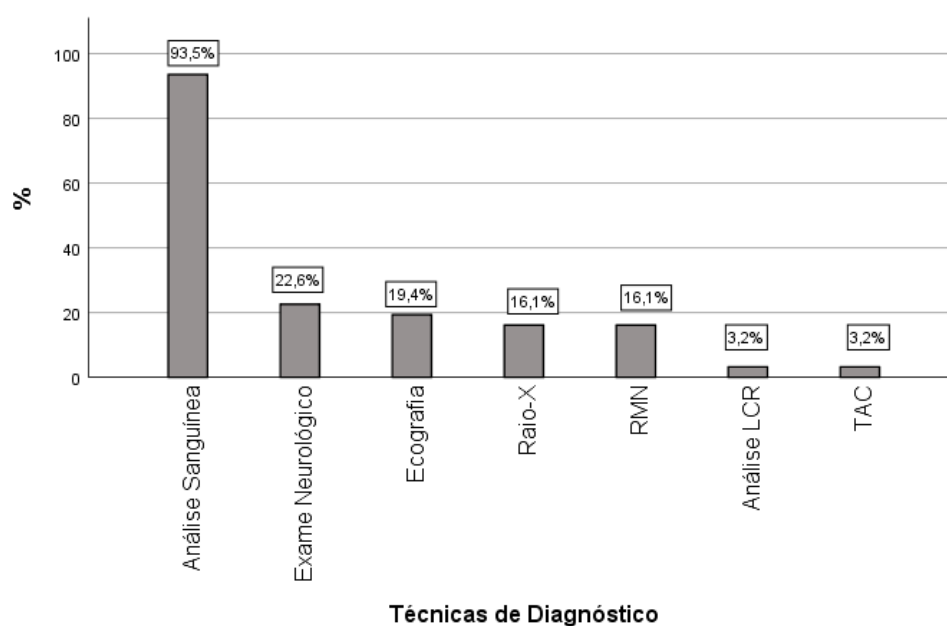
Tabela 9. Distribuição da amostra populacional de acordo com o desenvolvimento de pelo menos um *status epilepticus* e de *status epilepticus* na primeira crise, com apresentação da frequência absoluta e relativa.

		n	%
<i>Status epilepticus</i>	Sim	12	35,3%
	Não	22	64,7%
<i>Status epilepticus</i> na primeira crise	Sim	5	41,7%
	Não	7	58,3%

### 3.3. Diagnóstico

Para além do exame físico geral, realizado de forma sistemática, encontravam-se disponíveis vários meios de diagnóstico. Apesar disso, estes não foram utilizados em todos os pacientes, apenas em 31 (91,2%). As análises sanguíneas, nomeadamente hemograma e bioquímicas, foram o meio de diagnóstico mais utilizado (93,5%, n=29), seguindo-se o exame neurológico (22,6%, n=7), a ecografia (19,4%, n=6), a RMN (16,1%, n=5) e o raio-X (16,1%, n=5). Dos meios menos utilizados, inclui-se a TAC e a análise do LCR (citologia, PCR, cultura e antibiograma), aplicados apenas em um animal, cada um correspondendo a uma percentagem de 3,2% (Gráfico 6). A EEG não foi utilizada em nenhum paciente do estudo.

Gráfico 6. Formas de diagnóstico aplicadas nos pacientes com crises convulsivas.



### 3.4.Terapêutica farmacológica

Nos casos analisados, o plano terapêutico instituído foi apenas farmacológico, não tendo sido realizada terapêutica não farmacológica.

#### 3.4.1. Terapêutica farmacológica de manutenção

O plano terapêutico farmacológico de manutenção só se encontra indicado em pacientes que apresentem os seguintes pressupostos: dois ou mais episódios em 6 meses, presença de *status epilepticus* ou ataques em salva, alterações pós-*ictus* graves ou duradouras, aumento da frequência, gravidade e/ou duração das crises. De acordo com estes pressupostos, a terapêutica foi aplicada em 52,9% dos pacientes (n=18). Dos pacientes medicados com FAE, verificou-se que em 66,7% (n=12) apenas foi administrado um único fármaco (FB), sendo que os restantes 33,3% (n=6) também foram submetidos à administração de outros fármacos (brometo de potássio, imepitoína, gabapentina, levetiracetam) devido a uma resposta pouco eficaz decorrente da terapêutica só com FB. O protocolo farmacológico aplicado nestes animais encontra-se apresentado na Tabela 10.

Tabela 10. Protocolo farmacológico aplicado nos pacientes submetidos a terapêutica farmacológica de manutenção.

Casos	Protocolo Farmacológico
1-12	1º Fenobarbital
13	1º Fenobarbital 2º Fenobarbital + Brometo de Potássio 3º Fenobarbital + Imepitoína
14	1º Fenobarbital 2º Fenobarbital + Levetiracetam
15	1º Fenobarbital 2º Imepitoína
16-17	1º Fenobarbital 2º Fenobarbital+ Gabapentina
18	1º Fenobarbital 2º Fenobarbital + Brometo de Potássio

A suspensão da terapêutica farmacológica foi efetuada num paciente, com terapêutica única com FB, sem indicação médica. Esta ação resultou em crises recorrentes, 3 meses após a data da suspensão, refratárias ao FB, tendo sido necessária a instituição da terapêutica com um outro fármaco, a imepitoína (caso 15, Tabela 10).

O doseamento dos fármacos encontrava-se disponível para pacientes medicados com FB, tendo sido vivamente aconselhado na totalidade dos pacientes submetidos a terapêutica

farmacológica, visto que todos foram medicados com este fármaco. Porém, apenas 38,9% (n=7) destes o efetuaram pelo menos uma vez.

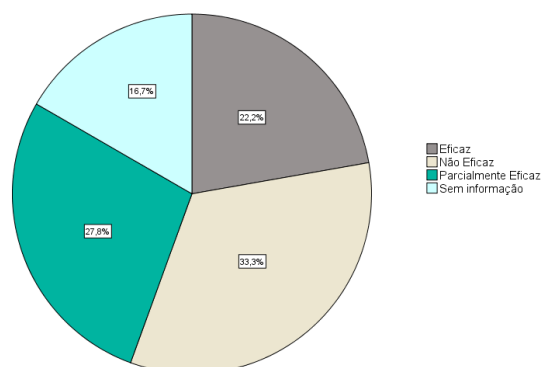
### 3.4.2. Eficácia

Os resultados relativos à eficácia da última terapêutica farmacológica aplicada são apresentados na tabela 11 e no gráfico 7.

Tabela 11. Classificação da eficácia da terapêutica farmacológica.

Classificação da Eficácia	Frequência	
	Absoluta	Relativa (%)
Eficaz	4	22,2%
Parcialmente Eficaz	5	27,8%
Não Eficaz	6	33,3%
Sem informação suficiente	3	16,7%
Total	18	100%

Gráfico 7. Distribuição eficácia da terapêutica farmacológica.



É relevante referir que no grupo de animais medicados com um único fármaco, 4 obtiveram a classificação de não eficaz, outros 4 de parcialmente eficaz e apenas 2 de eficaz.

### 3.4.3. Terapêutica farmacológica de emergência em ambiente hospitalar

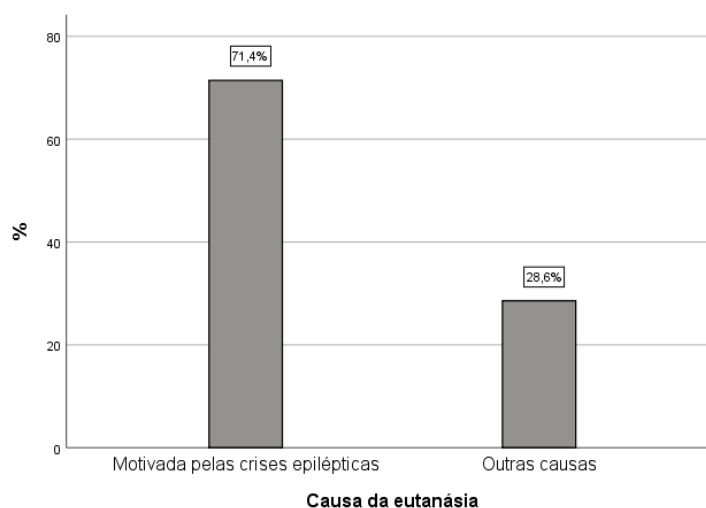
A terapêutica farmacológica de emergência em ambiente hospitalar demonstrou-se necessária em 12 pacientes (35,3%) que desenvolveram *status epilepticus*, tendo sido utilizado o diazepam intra-retal para o controlo das crises. Em 2 destes verificou-se a ineficácia deste fármaco no controlo das crises, tendo-se demonstrado necessária a administração do propofol em infusão contínua. A sua administração teve como resultado a suspensão da crise convulsiva nos 2 pacientes.

### 3.5. Mortalidade e causa de morte

A mortalidade observada no estudo correspondeu a 23,5% (n=8), sendo que 7 (20,6%) foram eutanasiados e 1 morreu naturalmente (2,9%). A causa de morte neste último deveu-se a causas não relacionadas com as crises. Nos restantes 7 eutanasiados, em 5 deveu-se às crises (71,4%) e em 2 a outras causas (28,6%) (Gráfico 8).

Dos pacientes submetidos a eutanásia por motivos relacionados com as crises (n=5), verificou-se que em 1 a terapêutica farmacológica foi realizada apenas com FB, tendo sido classificada como não eficaz.

Gráfico 8. Distribuição das causas de morte nos pacientes submetidos a eutanásia.



### 3.6. Análise do tempo de sobrevivência

O tempo médio de sobrevivência dos 34 pacientes em estudo foi de 1415 dias (aproximadamente 3,9 anos). Na tabela de sobrevivência (Tabela 12) pode observar-se que nenhum paciente morreu após os 30 dias de estudo, e que a probabilidade de algum paciente sobreviver após os 30 dias foi de 85,1%. Portanto, a probabilidade de sobrevivência no decurso de todo o estudo foi superior a 50%, o que significa que menos de metade dos pacientes morreram durante esse período. Pode ainda constatar-se pela análise desta tabela que a probabilidade dos pacientes sobreviverem é decrescente ao longo do tempo e que a probabilidade de um paciente sobreviver mais do que 1 dia é de 94,1%, mais do que 2 dias é de 91,2% e após 9 dias é de 88,2%.

Tabela 12. Tabela de sobrevivência.

Dias até à morte	Nº de mortes (cumulativas)	Nº censurados	Sobrevivência cumulativa	Nº de casos restantes
1	2	0	0,941	32
2	3	0	0,912	31
9	4	0	0,882	30
30	5	2	0,851	27

### 3.7. Associação entre a origem da alteração e a idade na primeira crise e a raça

De forma a avaliar a associação entre a origem da alteração e a idade a que os pacientes desenvolveram a primeira crise convulsiva elaborou-se uma tabela de contingência, apresentada na Tabela 13.

Tabela 13. Tabela de contingência relativa: origem da alteração e idade na primeira crise convulsiva.

		Origem da alteração			Total
		Intracraniana	Extracraniana	Desconhecida	
Idade	Até 1 ano	0 (0,0%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
	Entre 1 e 5 anos	10 (29,4%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)	13 (38,2%)
	Mais de 5 anos	7 (20,6%)	6 (17,6%)	7 (20,6%)	20 (58,8%)
Total		17 (50,0%)	9 (26,5%)	8 (23,5%)	34 (100,0%)

Pelo teste exato de *Fisher*, obteve-se o valor-p de 0,056, que sendo superior a 0,05 nos leva a concluir que as duas variáveis em estudo não se encontram associadas.

De uma forma mais específica, a totalidade dos casos de origem extracraniana (n=9) encontrou-se associada a alterações metabólicas, inclusivamente no único paciente com idade inferior a 1 ano. Relativamente às situações de origem intracraniana, dentro do grupo de pacientes com idade compreendida entre 1 e 5 anos, 9 casos foram relacionados com epilepsia idiopática e apenas 1 com alterações inflamatórias. Já nos pacientes com idade superior a 5 anos, verificou-se uma maior variedade de causas possíveis: epilepsia idiopática em 4, inflamatória, neoplásica e vascular, cada uma em apenas 1 paciente.

Ainda se procurou verificar a existência de associação entre a raça e a origem da afeção. No entanto, pela aplicação do teste exato de *Fisher*, o valor-p foi de 0,135, o que sugere a não existência de evidência estatística que permita aferir em relação à associação entre as variáveis em estudo.

### 3.8. Associação entre a eficácia da terapêutica e o doseamento farmacológico

Relativamente à associação entre as variáveis eficácia do plano terapêutico e realização de doseamento farmacológico, apresentam-se os resultados na Tabela 14.

Tabela 14. Tabela de contingência das variáveis: doseamento e eficácia do plano terapêutico.

		Eficácia do plano terapêutico				Total
		E	PE	NE	SI	
Doseamento	Sim	2 (11,1%)	1 (5,6%)	4 (22,2%)	0 (0,0%)	7 (38,9%)
	Não	2 (11,1%)	4 (22,2%)	2 (11,1%)	3 (16,7%)	11 (61,1%)
Total		4 (22,2%)	5 (27,8%)	6 (33,3%)	3 (16,7%)	18 (100,0%)

Legenda: E- Eficaz, PE- Parcialmente Eficaz, NE- Não eficaz, SI- Sem Informação.

Como na tabela encontramos valores inferiores a 5, não se aplica o teste do qui-quadrado, tendo sido preferível a realização do teste exacto de *Fisher*. Através deste, obteve-se o valor de p de 0,254, que indica a não existência de evidência estatística que permita concluir relativamente à associação entre as variáveis.

### 3.9. *Status epilepticus*, mortalidade e causa de morte

Como referido anteriormente, 8 pacientes (23,5%) morreram tanto por causas relacionadas com as crises como devido a outras situações, sendo que 6 destes desenvolveram *status epilepticus* e os outros 2 não. Assim, foi realizada uma tabela de contingência (Tabela 15) para avaliar a associação entre as variáveis: desenvolvimento de *status epilepticus* e causa de morte.

Tabela 15. Tabela de contingência de duas variáveis: *status epilepticus* e causa de morte.

		Causa de Morte		Total
		Motivada pelas CE	Outras Causas	
<i>Status epilepticus</i>	Sim	4 (50%)	2 (25%)	6 (75,0%)
	Não	1 (12,5%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)
Total		5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100,0%)

Pela aplicação do teste exacto de *Fisher*, verificou-se o valor-p de 0,643, concluindo-se que não existe associação entre o desenvolvimento de *status epilepticus* e a causa de morte.

Em relação aos animais em que o *status epilepticus* se manifestou na primeira crise, a totalidade morreu (n=5), 3 por motivos relacionados com as crises e os restantes 2 por outras causas. Pelo teste exato de *Fisher*, assumiu-se a não evidência de associação entre o *status epilepticus* como primeira crise e a causa de morte.

### 3.10. Comparação de médias da idade na primeira crise convulsiva

Para a comparação de médias de diferentes grupos de variáveis em relação à idade na primeira crise foram aplicados os testes não paramétricos *Mann-Whitney* e *Kruskal Wallis*, consoante o número de grupos analisados. Desta forma, foi possível a comparação das médias relativas à idade na primeira crise entre os grupos das variáveis sexo e origem da afeção.

#### 3.10.1. Sexo

Como a variável sexo só apresenta 2 grupos, aplicou-se o teste *Mann-Whitney* com vista a comparar a média das idades na primeira crise entre os dois grupos. O valor-p foi superior a



0,05, de 0,571, assumindo-se a não existência de diferença significativa na idade à primeira crise nos dois grupos.

### 3.10.2. Origem da alteração

A origem da alteração foi classificada em três grupos, tendo-se aplicado o teste de *Kruskal Wallis*. Este permitiu a obtenção de um valor-p de 0,082, o que resulta na não rejeição da hipótese nula de igualdade da média da idade à primeira crise entre os três grupos, não tendo sido necessário proceder à realização de testes de comparações múltiplas para identificar os grupos que diferem.

### 3.11. Regressão logística binária

O método de regressão logística binária é aplicado quando a variável dependente (sobrevivência) é de natureza binária, podendo tomar apenas duas categorias. Nesta situação, as variáveis independentes foram o sexo, o desenvolvimento de *status epilepticus* e a idade na primeira crise. Com este modelo, pretende-se investigar quais das variáveis independentes, anteriormente referidas, podem ser associadas à sobrevivência ou morte dos pacientes com crises convulsivas. Os resultados obtidos relativamente ao valor-p e ao OR, são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16. Coeficiente  $\beta$ , valor-p e OR para as variáveis independentes (sexo, idade na primeira crise e *status epilepticus*) relacionadas com a sobrevivência ou morte dos pacientes com crises, após execução de regressão logística binária.

Variável independente	Coeficiente $\beta$	Valor-p	OR
Sexo (Feminino/ Masculino)	1,101	0,391	3,007
Idade na primeira crise convulsiva	-0,343	0,019	0,710
<i>Status epilepticus</i> (Não/Sim)	2,864	0,024	17,532

As variáveis com valor-p superior a 0,05 não contribuem, de forma estatisticamente significativa, para a previsão da variável dependente. Assim, conclui-se que o sexo não contribui para a explicação da sobrevivência ou morte dos pacientes, ao contrário das variáveis idade na primeira crise e desenvolvimento de *status epilepticus*. Sempre que o valor de OR é superior a 1, há um aumento da hipótese de sobrevivência. Relativamente ao significado deste valor para a variável *status epilepticus*, conclui-se que os indivíduos que não o apresentaram no seu historial apresentam 17,5 mais hipóteses de sobreviver do que os que apresentaram. Como o coeficiente da equação na idade à primeira crise é negativo (-0,343), pode concluir-se que com o aumento da idade, o paciente apresenta uma menor hipótese de sobrevivência.

#### 4. Discussão dos resultados

As crises epiléticas correspondem às alterações neurológicas que mais frequentemente são âmbito da atuação dos médicos veterinários no dia a dia da prática clínica (Muñana, 2013). O presente estudo exploratório pretendeu fazer uma análise e posterior caracterização de 34 casos clínicos de canídeos com historial de pelo menos uma crise convulsiva.

As crises epiléticas não apresentam propensão a nível sexual no caso dos cães, porém, determinados estudos efetuados têm obtido resultados contraditórios relativamente a este pressuposto. Tem sido identificada uma ligeira prevalência no sexo masculino, sendo este o sexo mais afetado (Bielfeit et al, 1971; Bollinger-Schmitz & Kline, 2000; LeCouteur, 2005; Castro, 2008). O estudo efetuado corrobora esta situação, pois foi possível verificar que os machos foram os mais afetados, perfazendo uma percentagem total de 61,8% (n=21) da amostra populacional.

No que diz respeito ao tipo de crise, as crises generalizadas foram as mais frequentes (88,2%). Porém, a sua classificação (tónico-clónica, tónica, clónica, mioclónica, atónica) não foi possível pelo facto de estas terem sido, na sua maioria, presenciadas apenas pelo proprietário. Esta observação limitada implica uma descrição detalhada e minuciosa dos eventos por parte do proprietário, o que muitas vezes não se sucedeu. De forma a evitar alguma incoerência nos resultados, esta diferenciação não foi realizada. No entanto, as crises mais comuns são as tónico-clónicas, que pertencem ao grupo das crises generalizadas (Licht et al, 2007; Taylor, 2014), as quais, como referido anteriormente, foram as mais observadas neste estudo. As crises focais, com evolução para generalização, não foram identificadas em nenhum caso, o que pode ser explicado pela brevidade das alterações focais iniciais, tornando-se praticamente impercetíveis, seguindo-se a sua generalização. Assim, alguns dos casos classificados como crises generalizadas podem ser na verdade crises focais com evolução para generalização.

As alterações de origem intracraniana são mais frequentes em canídeos comparativamente às de origem extracraniana, com destaque para a epilepsia idiopática (Rusbridge, 2014). De facto, as causas de origem intracraniana foram as mais observadas, em 50% da amostra populacional, sendo que a epilepsia idiopática foi a predominante.

Em algumas raças de canídeos com epilepsia idiopática, foram elaborados estudos que apoiam a existência de uma maior frequência (Chandler, 2006). Com o estudo agora apresentado, verificou-se que algumas das raças anteriormente propostas desenvolveram efetivamente epilepsia idiopática, nomeadamente Labrador *Retriever* e Pastor Alemão. Apesar de não existirem evidências de uma maior frequência na raça Buldogue Francês, foi possível a deteção de três casos de origem intracraniana suspeitos de epilepsia idiopática, no nosso estudo.

A idade média a que os pacientes deste estudo desenvolveram a primeira crise convulsiva foi  $6,60 \pm 4,20$  anos. Esta pode ser indicativa da origem e da possível causa mais provável

para o seu aparecimento. Apesar disso, no estudo efetuado, a existência de associação entre estas variáveis não foi confirmada. Em duas das faixas etárias em análise (entre 1 e 5 anos e mais de 5 anos), verificou-se que as alterações de origem intracraniana foram as mais frequentes, tendo como causa mais frequente a idiopática. Alguns estudos realizados em animais que sofrem de epilepsia idiopática referem que a primeira crise costuma ocorrer entre 1 e 5 anos de idade (Brewer, 2017), e que no caso específico dos cães pode ocorrer desde os 6 meses até aos 10 anos (Thomas, 2010). Pelo estudo efetuado, verificou-se que a maioria dos animais afetados se encontrava dentro deste intervalo, exceto dois cães que desenvolveram a primeira crise após este período. Também foram detetadas duas situações de suspeita de causas inflamatórias associadas a MEG, uma afeção inflamatória que afeta principalmente jovens adultos (de Lahunta & Glass, 2009; Taylor, 2014), num paciente com idade compreendida entre 1 e 5 anos e noutro com mais de 5 anos. Quanto às neoplasias, sabe-se que são mais comuns em pacientes mais velhos, com mais de 5 anos (Lorenz & Kornegay, 2004; de Lahunta & Glass, 2009). No estudo agora apresentado, foi identificado apenas 1 caso de neoplasia, num paciente com mais de 5 anos de idade. Relativamente às alterações extracranianas, as causas metabólicas foram as únicas a serem identificadas, tendo sido observadas nas três faixas etárias do estudo. Da amostra populacional, fez parte um único paciente com idade inferior a um 1 ano. Neste, as crises foram associadas a uma alteração metabólica, de origem extracraniana. Sabe-se que nestes animais a barreira hematoencefálica é mais permeável, o que resulta numa maior susceptibilidade do SNC à exposição a alguns agentes (Cherubini & Platt, 2008), que podem ser decorrentes de alterações metabólicas.

Apesar de em reduzida percentagem (9,76%), identificou-se, em 4 situações, a possível influência de alguns factores de risco no espoletar das crises. O *stress* e a ansiedade, fatores exógenos, foram os mais representativos.

A cada paciente deve ser aplicado, de forma sistemática, um plano de diagnóstico ajustado com o objetivo final centrado na identificação da etiologia das crises. De forma geral, este deve iniciar-se pela obtenção de uma história detalhada e pela realização dos exames físico, neurológico e oftalmológico. Só depois devem ser ponderados outros meios auxiliares de diagnóstico (análises laboratoriais, raio-X, ecografia, técnicas avançadas). Porém, na prática, esta sequência nem sempre consegue ser realizada da melhor forma, não sendo possível a execução de alguns destes meios de diagnóstico devido, principalmente, a questões económicas. Os meios de diagnóstico foram aplicados em 91,2% da amostra populacional, porém, na maioria das situações, estes foram limitados. As análises laboratoriais, com destaque para o hemograma e bioquímicas sanguíneas, foram as mais utilizadas (93,5%), provavelmente devido ao seu menor custo, comparativamente aos restantes métodos. O exame neurológico, apesar de ser pouco dispendioso, foi efetuado apenas em 7 pacientes (22,6%), pelo facto de ser um exame em que é necessária uma

estrita cooperação por parte do paciente. O meio de diagnóstico avançado mais utilizado foi a RMN, em 16,1% dos pacientes. Relativamente aos restantes meios (TAC e citologia, cultura, antibiograma e PCR do LCR) não foram postos em prática na maioria dos casos, tendo sido requerido, cada um, em apenas 3,2% da amostra populacional. O EEG não foi realizado pois, para além de não se encontrar disponível, apresenta algumas limitações na área da Medicina Veterinária, não existindo um consenso relativamente à sua aplicação por parte dos médicos veterinários.

O objetivo da instituição de um plano terapêutico é um controlo, o mais eficiente possível, das crises com o mínimo de efeitos secundários decorrentes da sua implementação (Goiz-Márquez et al, 2008; Marsh, 2013). Da variedade de opções terapêuticas disponíveis em Medicina Veterinária, verifica-se que a mais largamente utilizada é a farmacológica (Bhatti et al, 2015), o que se confirmou neste estudo, no qual foi a única a ser aplicada em 52,9% dos pacientes. Antes do início da terapêutica, o médico veterinário é responsável por elaborar um plano individual que contenha as informações relativas ao procedimento inicial, possibilidade de suspensão, fármacos utilizados, doses e frequência de administração e períodos de monitorização (Thomas, 2010). Relativamente aos fármacos, é recomendado iniciar-se pela administração de um único fármaco e, se este se demonstrar ineficaz, associar outras substâncias ativas (Thomas, 2010). O FB é o fármaco de primeira escolha para terapêutica de manutenção (Lorenz & Kornegay, 2004), tendo sido, no presente estudo, o primeiro a ser administrado em todos os pacientes.

Para aferir relativamente à eficácia da terapêutica farmacológica num paciente, este deve ser submetido a controlos regulares da concentração plasmática. No entanto, neste estudo, a classificação da eficácia apenas foi avaliada consoante o efeito na frequência das crises. Assim, do grupo de pacientes medicados apenas com FB, em 4 a eficácia foi nula e noutros 4 foi parcial, chegando mesmo num caso a recorrer-se à eutanásia por motivos relacionados com as crises. Neste caso, não se procedeu à terapêutica farmacológica múltipla, mas considerou-se que tal deveria ter acontecido, pois está reportado que muitos animais conseguem obter um melhor controlo com associação de fármacos (Cochrane, 2007; Thomas, 2010). Cerca de 20 a 50% da população sujeita a terapêutica farmacológica com um único fármaco, necessita da associação de outras substâncias (Cochrane, 2007). Em 6 pacientes (33,2%) que iniciaram a terapêutica farmacológica com FB, esta não se demonstrou eficaz, tendo sido necessária a associação de outros fármacos.

O doseamento dos fármacos deve ser aconselhado, pois permite um melhor controlo das crises com a utilização da dose eficaz mais baixa (Rusbridge, 2014). Porém, apesar desta recomendação, apenas foi realizado em 38,9% da totalidade de animais sujeitos a terapêutica farmacológica com FB. Seria de esperar que os pacientes que efetuaram doseamentos, apresentassem um melhor controlo das crises, e consequentemente, uma maior eficácia do protocolo farmacológico aplicado, contudo, isto não foi observado, o que

pode ser explicado pela falta de regularidade na sua realização, má administração dos fármacos prescritos ou má adesão do proprietário à terapêutica (por exemplo, esquecimento da administração de uma dose).

A suspensão farmacológica verificou-se num único animal, sem sucesso. Isto deveu-se ao facto de terem sido os proprietários a parar a terapêutica sem indicação médica, não tendo respeitado as instruções para a sua realização. A suspensão só deve ser efetuada quando o paciente já se encontra há pelo menos um ano sem crises e deve ser realizada de forma lenta e progressiva (Muñana, 2013; Gessel et al, 2015), o que não aconteceu neste caso. Este é um procedimento arriscado com uma elevada probabilidade de crises recidivas. A decisão deve ser tomada pelo médico veterinário em concordância com o proprietário (Gessel et al, 2015).

A terapêutica farmacológica de emergência foi necessária em 12 pacientes da amostra populacional, sendo que o diazepam por via intra-retal foi o primeiro fármaco a ser administrado nestes casos, demonstrando-se ineficaz em 2 pacientes. Em ambiente hospitalar, a via de administração IV é a preferencial, sendo que as restantes vias podem ser utilizadas sempre que não há acesso venoso (Sanders, 2015). Os 2 pacientes em que o diazepam não surtiu efeito, foram submetidos a uma infusão contínua com propofol, que permitiu o controlo das crises. O diazepam é, de facto, um fármaco de excelente escolha para terapêutica inicial em situações de emergência. Porém, em determinadas situações, este pode demonstrar-se ineficaz, devendo ser instituído, inicialmente, um fármaco alternativo (FB ou levetiracetam). Apenas quando, mesmo assim, não há um controlo das crises, deve-se administrar propofol/quetamina em bólus IV/infusão contínua (de Lahunta & Glass, 2009; Thomas, 2010). Num destes casos, o animal encontrava-se a fazer, de forma crónica, terapêutica de manutenção com FB e levetiracetam. Nestes pacientes, é necessária uma dose mais elevada de diazepam, pois o FB é responsável pelo aumento da *clearance* das BZP (Podell, 2004).

Para além da terapêutica farmacológica, podem ser implementadas outras modalidades terapêuticas, as não convencionais, a estimulação vagal, a dietética e a cirúrgica (Sanders, 2015). Neste estudo, estas não foram aplicadas em nenhum dos pacientes. Quando a terapêutica farmacológica não é uma opção ou se demonstra de baixa/nula eficácia, estas outras terapêuticas podem ser ponderadas e propostas como opção.

O *status epilepticus*, de duração superior a 30 minutos, é uma situação de emergência que pode resultar em alterações cerebrais permanentes, o que muitas vezes condiciona a opção pela eutanásia pelo proprietário (Trinka et al, 2015). Pelo estudo estatístico efetuado, concluiu-se que não existem evidências estatísticas que permitam aferir relativamente à associação entre o desenvolvimento de *status epilepticus* e a causa de morte. Contudo, verificou-se que, na maioria dos pacientes que desenvolveram esta alteração, a causa de morte deveu-se às crises. Os animais que apresentaram *status epilepticus* na primeira crise,

acabaram por morrer na totalidade, sendo que mais de metade destas mortes se deveu a motivos relacionados diretamente com as crises.

A eutanásia é o principal factor responsável pela diminuição do tempo de sobrevivência em pacientes com crises convulsivas, para o qual também pode contribuir a morte súbita (Potschka et al, 2015). De facto, a totalidade dos animais que morreram por motivos relacionados com as crises convulsivas foram eutanasiados.

O tempo de sobrevivência foi calculado desde o momento do primeiro episódio de crise convulsiva até à morte ou até ao dia do último registo do paciente, estando reportado que será em média 2,3 anos (Berendt et al, 2007). No estudo efetuado, a média desta variável foi de 1415 dias, aproximadamente 3,9 anos. Dos 5 pacientes cuja causa de morte se encontrou relacionada com as crises convulsivas, 3 morreram em menos de 1 semana e 1 paciente sobreviveu cerca de 30 dias. A explicação para esta discrepância reside no facto de, na generalidade dos animais, não ter sido realizado um plano de diagnóstico completo, nem aplicada nenhuma terapêutica, sobretudo devido a restrições monetárias. Apenas no paciente com o maior tempo de sobrevivência é que se procedeu à administração de FAE. Neste a terapêutica não foi eficaz, apesar do curto período desde o início da sua aplicação, tendo sido eutanasiado 30 dias após o início da mesma.

No que diz respeito à idade na primeira crise, procurou-se compreender se a média dos diferentes grupos nas variáveis sexo e origem da afeção apresentava diferenças estatisticamente significativas ou não. Os resultados obtidos sugerem a não existência de diferenças entre as médias dos diversos grupos.

Para além disso, no estudo apresentado ainda se constatou, que o sexo não contribui para a explicação da sobrevivência ou morte dos pacientes. Ao passo que a variáveis idade à primeira crise e o desenvolvimento de *status epilepticus* já a permitem. Assim, os indivíduos sem história de *status* apresentam 17,5 mais hipóteses de sobreviver em relação aos que desenvolveram esse evento. Com o aumento da idade a probabilidade de sobreviver é menor.

## **5. Limitações do estudo**

As limitações do estudo foram várias, sendo que a mais relevante resultou da reduzida amostra populacional em estudo. A pequena representatividade teve como consequência um baixo poder estatístico, muitas vezes insuficiente para se demonstrar significativo. Uma segunda limitação prendeu-se com fatores económicos e com a falta de colaboração por parte dos proprietários em suportar as despesas inerentes aos controlos, diagnóstico e terapêutica e em se comprometer com o cumprimento e adesão do plano terapêutico e respetivo controlo analítico.

## 6. Conclusão

Devido ao diagnóstico frequente de crises epiléticas nos CAMV, o seu estudo tem vindo a ganhar especial interesse na área da Neurologia Veterinária. Assim, os estudos com o intuito da sua melhor compreensão tanto a nível da fisiopatologia, etiologia, fatores de risco e, ainda, terapêutica têm aumentado. De facto, muitos destes estudos referem uma maior frequência de epilepsia idiopática em raças de canídeos, de que são exemplo o Labrador *Retriever* e o Pastor Alemão, o que foi confirmado neste estudo.

No caso de epilepsia idiopática, a literatura refere que a primeira crise ocorre, geralmente, entre 1 e 5 anos de idade e, no caso específico dos canídeos, pode verificar-se desde os 6 meses até aos 10 anos. Através da recolha de dados e sua posterior análise, esta situação foi verificada na maioria dos pacientes analisados. Em pacientes mais velhos, com mais de 5 anos, as crises devido a neoplasia tornam-se mais frequentes, sendo que o único caso de neoplasia encontrado foi efetivamente num animal com mais de 5 anos.

Atualmente, os médicos veterinários têm ao seu dispor uma grande variedade de meios de diagnóstico que permitem obter um diagnóstico final plausível, de forma a explicar a origem e a etiologia das crises. Estas técnicas encontram-se em constante evolução, tornando-se cada vez mais acessíveis e mais bem compreendidas. Porém, o diagnóstico da causa subjacente ao aparecimento de crises é trabalhoso e demorado, devendo ser planeado de forma individual, pormenorizada e adaptada não só ao animal, mas também às exigências do proprietário. Este estudo permitiu compreender, que apesar de na maioria dos pacientes se terem utilizado vários meios auxiliares de diagnóstico, na generalidade, apenas se utilizaram os meios mais básicos como as análises sanguíneas. O exame neurológico, apesar de ser pouco dispendioso, foi efetuado somente numa minoria da amostra. Porém, a sua execução é aconselhada em todos os pacientes com história de crises convulsivas. Assim, em anexo apresenta-se uma proposta de formulário de exame neurológico, que poderá ser adaptada e aplicada nos CAMV, de forma a simplificar e sistematizar este procedimento tornando-o mais acessível e prático para o médico veterinário (Anexo 1). Relativamente às técnicas avançadas, estas foram executadas num baixo número de pacientes, devido, principalmente, a questões económicas, pois ainda são bastante dispendiosas para a maioria dos proprietários.

A terapêutica farmacológica constitui a modalidade terapêutica mais utilizada, o que foi verificado neste estudo, tendo sido mesmo a única a ser aplicada. O doseamento analítico dos fármacos foi efectuado, pelo menos uma vez, em menos de metade dos pacientes. Numa situação, que terminou em eutanásia motivada pelas crises, verificou-se que foi administrado apenas um único fármaco, o FB. Nestas situações, a implementação de terapêutica farmacológica múltipla poderá e deverá ser realizada. Também houve um relato de suspensão farmacológica sem ordem médica, o que resultou em crises convulsivas recorrentes refratárias ao FB. A execução de um plano terapêutico detalhado deve ser tida

em conta, transmitindo-se ao dono, de forma clara, todas as informações relativamente ao mesmo e desencorajando determinadas atitudes sem ordem médica (alteração das doses, suspensão da administração). É necessário ter em atenção que para além das opções farmacológicas existem outras opções terapêuticas, que podem e devem ser utilizadas em determinados pacientes, podendo, mesmo, vir a representar uma mais valia para aquele animal. Em alguns casos, nenhuma opção terapêutica foi tomada em consideração, tendo-se optado pela eutanásia alguns dias após a crise convulsiva.

Apesar de neste estudo não existirem evidências estatisticamente significativas para concluir relativamente à associação entre as variáveis causa de morte e desenvolvimento de *status epilepticus*, verificou-se que, na maioria dos pacientes que o desenvolveram, a causa de morte foi motivada pela presença de crises convulsivas.

Para além disso, foi possível estabelecer uma relação entre a sobrevivência e a idade à primeira crise e o desenvolvimento de *status epilepticus*, sendo que pacientes sem historial de *status epilepticus* e mais novos apresentavam uma maior probabilidade de sobreviver.

As vastas modalidades terapêuticas e a sua diminuída utilização revelam a necessidade de aprofundamento de conhecimentos nesta área por parte dos médicos veterinários. Cada CAMV deve fazer uma reflexão sobre estas opções e quais as que melhor se adaptam ao seu paciente e proprietário, de modo a selecionar as mais adequadas e incentivar a sua implementação, tendo em vista a saúde e o bem-estar do paciente. Em qualquer das opções terapêuticas, é preciso fazer um plano, discutir com o proprietário qual a opção mais viável e chegar a um acordo, de forma a que haja um comprometimento mútuo. Torna-se essencial que o médico veterinário não negligencie a importância da elaboração deste planeamento em conjunto com o proprietário, com a transmissão de informação de forma detalhada e acessível.

No que diz respeito ao modo de atuação e aos passos/decisões a tomar pelo médico veterinário em situações de emergência, recomenda-se que cada CAMV desenvolva um plano de atuação para aplicação nestes casos. Este plano deve ser conhecido, compreendido e aceite pelo pessoal médico e de enfermagem. Assim, é possível uma resposta rápida, organizada e coerente nestas situações, com uma maior possibilidade de reverter a crise.

Torna-se necessário o aprofundamento do conhecimento das crises epiléticas em canídeos de forma a que o médico veterinário saiba como atuar em cada caso, qual o plano de diagnóstico a seguir, o protocolo terapêutico mais adequado capaz de aumentar o tempo de sobrevivência e o bem-estar do paciente e informar o proprietário do prognóstico do seu animal.



## PARTE IV - Bibliografia

- Abramson, C.J., Platt, S.R., Jakobs, C., Verhoeven, N.M., Dennis, R., Garosi, L., Shelton, G.D. (2003). L-2-hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 551-556.
- Agrawal, A., Timothy, J., Pandit, L., Manju, M. (2006). Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108, 433-439.
- Bäckström, T. (1976). Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurologica Scandinavica*, 54, 321-347.
- Badawy, R.A.B., Harvey, A.S., Macdonell, R.A.L. (2009). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy – part 1. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16, 355-365.
- Berendt, M. (2004). *Epilepsy*. Acedido em Fev. 2, 2018 em [http://www.ivis.org/advances/Vite/berendt/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/Vite/berendt/chapter_frm.asp?LA=1)
- Berendt, M., Farquhar, R.G., Mandigers, P.J.J., Pakozdy, A., Bhatti, S.F.M., Risio, L.D., Fischer, A., Long, S., Matiasek, K., Muñana, K., Patterson, E.E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M.B., Rusbridge, C., Stein, V.M., Tipold, A., Volk, H.A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals, *BMC Veterinary Research*, 11 (182).
- Berendt, M., Gredal, H., Alving, J. (2004). Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology, *Epilepsy Research*, 61, 167-173.
- Berendt, M., Gredal, H., Ersbøll, A.K., Alving, J. (2007). Premature death, risk factors and life patterns in dogs with epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 754-759.
- Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, H., Boas, W.E., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D., Plouin, P., Scheffer, I.E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009, *Epilepsia*, 51(4), 676-685.
- Bhatti, S.F.M., de Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V.M., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R.G., Fischer, A., Long, S., Löscher, W., Mandigers, P.J.J., Matiasek, K., Pakozdy, A., Patterson, E.E., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Rusbridge, C., Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research*, 11.
- Bielfeit, S.W., Redman, H.C., McClellan, R.O. (1971). Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred Beagle dog colony. *American Journal of Veterinary Research*, 32(12), 2039-2048.
- Bollinger-Schmitz, K., Kline, K. (2000). An overview of canine idiopathic epilepsy for the small animal practitioner, *Iowa State University Veterinarian*, 62 (14), 23-29.
- Brewer, D. (2017). Idiopathic epilepsy in dogs. *Veterinary Team Brief*, 39-42.
- Castro, A. C.P. (2008). Epilepsia em Animais de Companhia. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa.

- Chandler, K. (2006). Canine Epilepsy: What can we learn from human seizure disorders?, *The Veterinary Journal*, 172, 207-217.
- Chang, P., Augustin, K., Boddum, K., Williams, S., Terschak, J.A., Hardege, J.D., Chen, P.E., Walker, M.C., Williams, R.S. (2015). Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain*, 138, 1-13.
- Charalambous, M., Shivapour, S.K., Brodbelt, D.C., Volk, H.A. (2016). Antiepileptic drugs' tolerability and safety – a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. *BMC Veterinary Research*, 12.
- Cherubini, G.B., Platt, S. (2008). Seizures in younger dogs and cats. *UK Vet Companion Animal*, 13 (9), 1-8.
- Child, Georgina. (2012). Seizures disorders in dogs (and cats) – Spack Attacks. Combined Sessions Proceedings. Dubbo, 2012.
- Chrisman, C. (2006). Neurologic examination. North American Veterinary Community: Clinician's brief. 11-16.
- Chrisman, C., Mariani, C., Platt, S., Clemmons, R. (2003). Section 3 – Seizures In C. Chrisman, C. Mariani, S. Platt, R. Clemmons. *Neurology for the Small Animal Practitioner*. (pp. 85-114). Wyoming: Tenton NewMedia.
- Coates, J.R., Axlund, T., Dewey, C.W., Smith, J. (2006). Hydrocephalus in dogs and cats. *Compendium*. 136-146.
- Cochrane, S.M. (2007). Update on seizures in the dog and cat. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. Acedido em Mar. 9, 2018, disponível em <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11242&meta=Generic&catId=31930&id=3860885&ind=262&objTypeID=17>
- Crawford, P.C., Sellon, R.K. (2010). Canine viral diseases. In Ettinger, S.J., Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Cryer, P.E. (2009). Hipoglicémia. In Fauci, A.S., Kasper, D.L., Longo, D.L., Braunwald, E., Hauser, S.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. *Harrison: Medicina Interna* (7th ed.). São Paulo: The MacGraw-Hill Companies.
- de Lahunta, A., Glass, E. (2009). *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. (3rd ed). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Delaporte, J., Means, C. (2011). Plants. In Poppenga, R.H., Gwaltney-Brant, S. *Small Animal Toxicology Essentials*. Oxford: Willey-BlackWell .
- de Risio, L. (2014a). Classification of seizures and epilepsies. In de Risio, L. & Platt, S. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. UK: CPI Group.
- de Risio, L. (2014b). Clinical and diagnostic investigation of the seizure patient. In de Risio, L. & Platt, S. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. UK: CPI Group.
- de Risio, L. (2014c). Epidemiology of feline seizures. In Risio, L. & Platt, S. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. UK: CPI Group.
- de Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R., Fischer, A., Long, S., Mandigers, P.J.J., Matiassek, K., Packer, R., Pakozdy, A., Patterson, N., Platt, S., Podell, M., Potschka, Batlle, M.P., Rusbridge, C., Volk, H.A. (2015). International

veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. BMC Veterinary Research, 11.

- Dewey, C.W. (2010). Inflammatory, infectious and other multifocal brain diseases. In Ettinger, S.J., Feldman, E.C. Textbook of Veterinary Internal Medicine (7th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Dewey, C.W., Scrivani, P.V., Krotscheck, U., Cerda-Gonzalez, S., Bailey, K.S., Marino, D.J. (2009). Intracranial arachnoid cysts in dogs. Compendium: Continuing Education for Veterinarians, 31(4), 160-168.
- Dodman, N.H., Knowles, K.E., Shuster, L., Moon-Fanelli, A.A., Tidwell, A.S., Keen, C.L. (1996). Behavioral changes associated with suspected complex partial seizures in bull terriers, Journal of the American Veterinary Medical Association, 208, 688-691.
- Dubey, J.P. (2003). Review of Neospora caninum and neosporosis in animals. The Korean Journal of Parasitology, 41(1), 1-16.
- Dubey, J.P. (2004). Toxoplasmosis – a waterborne zoonosis. Veterinary Parasitology, 126, 57-72.
- Dubey, J.P., Dorough, K.R., Jenkins, M.C., Liddell, S., Speer, C.A., Kwok O.C.H., Shen, S.K. (1998). Canine neosporosis: clinical signs, diagnosis, treatment and isolation of Neospora caninum in mice and cell culture. International Journal for Parasitology, 28, 1293-1304.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshe, S.L., Perucca, E., Scheffr, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, E. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia, 55(4), 475-482.
- Fisher, R.S., Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE), Epilepsia 46, 470-472.
- Fisher, R.S., Cross, H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Mosh, S.L., Peltola, J., Perez, E.R., Scheffer, I.E., Zuberi, S.M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. Epilepsia, 58(4), 522-530
- Fitzgerald, K.T., (2012a). Insects - Hymenoptera. In Peterson, M.E., Talcott, P.A. *Small Animal Toxicology* (3rd ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Fitzgerald, K.T., (2012b). Metronidazol. In Peterson, M.E., Talcott, P.A. *Small Animal Toxicology* (3rd ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Fitzgerald, K.T., Flood, A.A. (2006). Hymenoptera stings. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 194-204.
- Friedenberg, S.G., Butler, A.L., Wei, L., Moore, S.A., Cooper, E.S. (2012). Seizures following head trauma in dogs: 259 cases (1999-2009). Journal of the American Veterinary Medical Association, 241(11), 1479-1483.
- Gagné, J. (2017). Neurologic breakthrough in canine nutrition. Today's Veterinary Practice, 7(3), 5-6.
- Galvão, A.L.B., Vaconcellos, A.L., Navarro, I.T., Bresciani, D.S. (2014). Aspectos da toxoplasmose na clínica de pequenos animais. Semina: Ciências Agrárias, 35, 393-410.

- Garosi, L., McConnell, J.F., Platt, S.R., Barone, G., Baron, J.C., de Lahunta, A., Schatzberg, S.J. (2005). Results of diagnostic investigations and long-term outcome of 33 dogs with brain infarction (2000-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 725-731.
- Gaschen, F. (2010). Basic laboratory investigations. In Jaggy, A. & Platt, S. *Small Animal Neurology: An Illustrated Text*. Hannover: Schlutersche.
- Gesell, F.K., Hoppe, S., Löscher, W., Tipold, A. (2015). Antiepileptic drug withdrawal in dogs with epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*, 2 (23).
- Goebel, H.H., Bilzer, T., Dahme, E., Malkusch. (1988). Morphological studies in canine (Dalmatian) neuronal ceroid-lipofuscinosis. *American Journal of Medical Genetics Supplement*, 5, 127-139.
- Goiz-Márquez, G., Chacón, S.C., Ortiz, H.S., López, H.S. (2008). Canine epilepsy. *Veterinaria Mexico*, 39 (3), 279-321.
- Gough, A., Murphy, K. (2015). *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*. (2nd ed.). Oxford: Wiley Blackwell.
- Greene, C.E. (2012). Rabies and other Lyssavirus infections. In Greene, C.E. *Infectious diseases of the dog and cat*. (4th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Greene, C.E., Vandevelde, M. (2012). Canine distemper. In Greene, C.E. *Infectious diseases of the dog and cat*. (4th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Guerrini, R., Mari, F. (2010). Photosensitivity, epileptic seizures and epileptic syndromes. In Panayiotopoulos, C.P. *Atlas of epilepsies*. London: Springer-Verlag.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2006). *Textbook of medical physiology*. (11th ed). Philadelphia: Saunders.
- Gwaltney-Brant, S. (2011). Prescription drugs. In Poppenga, R.H., Gwaltney-Brant, S. *Small Animal Toxicology Essentials*. Oxford: Willey-BlackWell .
- Herzog, A.G. (2008). Catamenial epilepsy: definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure*, 17, 151-159
- Hovda, L.R. (2010a). Plant toxicities. In Ettinger, S.J., Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Hovda, L.R. (2010b). Human prescription and street drugs. In Ettinger, S.J., Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Huff, J.S., Fountain, N.B. (2011). Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 29, 1-13.
- Jaggy, A., Spiess, B. (2010). Neurological examination of small animals. In Jaggy, A. & Platt, S. (2010). *Small Animal Neurology: An Illustrated Text*. Hannover: Schlutersche.
- Jeong, J., Song, J., Jo, H., Kim, J., Yoon, S., Park, C., Kim, S., Roh, S., Lee, B., Yang, C.H., Kim, H.Y. (2013). Simple acupoints prescription flow chart based on meridian theory: a retrospective study in 102 dogs. Hindawi Publishing Corporations, 2013
- Klein, B.G., Cunningham, J.G (2007). Neurophysiology. In Cunningham, J.G., Klein, B.G., (2007). *Veterinary Physiology*. (4th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Ko, J.C. (2013). *Anesthesia and pain management in dogs and cats*. London: Manson Publishing.

- Kortz, G. (2005). From gold beads to keppra: update on anticonvulsant therapy. 2<sup>nd</sup> annual Veterinary Neurology Symposium, University of California, Davis. Acedido em Mar. 6, 2018, disponível em <http://www.ivis.org/proceedings/neuoucdavis/2005/kortz.pdf>
- Lappin, M.R. (2010). Protozoal infections. In Ettinger, S.J., Feldman, E.C. Textbook of Veterinary Internal Medicine. (7th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Law, T.H., Davies, E.S.S., Pan, Y., Zanghi, B., Want, E., Volk, H.A.A. (2015). A randomized trial of a medium-chain TAG diet as a treatment for dogs with idiopathic epilepsy. British Journal of Nutrition, 114, 1438-1447.
- LeCouteur, R.A. (2005). Approach to the seizure patient. In 2<sup>nd</sup> Annual Veterinary Neurology Symposium. Davis: USA. 23-24 Julho. Acedido em Mar. 03, 2018 em: <http://www.ivis.org/proceedings/neuoucdavis/2005/lecouteur3.pdf>
- Licht, B.G., Licht, M.H., Harper, K.M., Lin, S., Curtin, J.J., Hyson, L.L., Willard, K. (2002). Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures, Epilepsy & Behavior, 3, 460-470.
- Lidbury, J.A., Cook, A.K., Steiner, J.M. (2016). Hepatic encephalopathy in dogs and cats. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 1-17
- Lorenz, M.D. & Kornegay, J.N. (2004). Chapter 13- Seizures, Narcolepsy and Cataplexy. In *Handbook of Veterinary Neurology*. (4th ed). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Löscher, W., Schmidt, D. (2006). Experimentall and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. Epilepsia, 47 (8), 1253-1284.
- Lowenstein, D.H. (2009). Crises epilépticas e epilepsia. In Fauci, A.S., Kasper, D.L., Longo, D.L., Braunwald, E., Hauser, S.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. Harrison: Medicina Interna (7th ed.). (pp. 2498-2512). São Paulo: The MacGraw-Hill Companies.
- Lowenstein, D.H., Martin, J.B., Hauser, S.L. (2009). Abordagem ao paciente com doença neurológica. In Fauci, A.S., Kasper, D.L., Longo, D.L., Braunwald, E., Hauser, S.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. Harrison: Medicina Interna (7th ed). (pp. 2484-2489) São Paulo: The MacGraw-Hill Companies.
- Lujan, A., Scott, S.D., Anderson, T.J. (2004). The role of diet in refractory canine epilepsy – a retrospective case series (abstract). BSAVA Congress 2004: Scientific Proceedings, Quedgeley, UK: British Small Animal Veterinary Association, 2004, 53.
- March, P.A. (1998). Seizures: classification, etiologies and pathophysiology. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 13 (3), 119-131.
- Markovich, J.E., Heinze, C.R., Freeman, L.M. (2013). Thiamine deficiency in dogs and cats. Journal of the American Veterinary Medical Association, 243 (5), 649-656.
- Marsh, J.D. (2013). Chronic disorders of neurologic function. In Copstead, L., Banasik, J. Pathophysiology (5th ed). St. Louis, Missouri: Saunders.
- Meerverne, S.A.E.V., Volk, H.A., Ham, L.M.L.V. (2015). Association between estrus and onset of seizures in dogs with idiopathic epilepsy. Journal of Veterinary Internal Medicine, 29, 251-253.
- Meerverne, S.A.E.V., Volk, H.A., Matiassek, K., Ham, L.M.L.V. (2014). The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans. The Veterinary Journal, 201 (1), 02-22

- Meireles, J., Paulos, F., Serrão, I. (2014). Dirofilariose canina e felina. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 109, 70-78.
- Mitchinson, H.M., Mole, S.E. (2001). Neurodegenerative disease: the neuronal ceroid lipofuscinoses (batten disease). *Current Opinion in Neurology*, 14, 795-803.
- Muñana, K.R. (2013). Update seizure management in small animal practice. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43, 1127-1147.
- Muñana, K.R., Vitek, S.M., Tarver, W.B., Saito, M., Skeen, T.M., Sharp, N.J.H., Olby, N.J., Haglund, M.M. (2002). Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(7), 977-983.
- Nabais, J.N.P. (2012). Infecção por *Aelurostrongylus abstrusus* e *Angiostrongylus vasorum* (nematoda: angiostrongylidae), em gatos e cães no distrito de Lisboa, Portugal. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa.
- Nate, L. (2004). Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: a retrospective study of 21 cases. *Advances in Small Animal Medicine and Surgery*, 17(5), 1-2
- O'Brien, D.P., Barshop, B.A., Faunt, K.K., Johnson, G.C., Gibson, K.M., Shelton, G.D. (1999). Malonic aciduria in Maltese dogs: Normal methylmalonic acid concentrations and malonyl-CoA decarboxylase activity in fibroblasts. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 22, 883-890
- O'Brien, D.P., Coates, J.R. (2010). Brain disease. In Ettinger, S.J., Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Otto, K.A. (2015). Physiology, pathophysiology and anesthetic management of patients with neurologic disease. In Grimm, K.A., Lamont, L.A., Tranquili, W.J., Greene, S.A., Robertson, S.A. *Veterinary anesthesia and analgesia* (5th ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Papich, M.G. (2018). Anticonvulsant drugs. In Riviere, J.E., Papich, M.G. *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. (10th ed.) New Jersey: Willey-BlackWell.
- Paulos, F., Silva, S., Meireles, J. (2015). *Angiostrongylus vasorum*: Longe da vista, longe do coração?. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 110, 38-48.
- Platt, S. (2014a). Mimics of seizure activity: disorders confused with epilepsy. In Risio, L. & Platt, S. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. UK: CPI Group.
- Platt, S. (2014b). Pathophysiology of seizure activity. In Risio, L. & Platt, S. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. UK: CPI Group.
- Platt, S. (2014c). Novel and adjunctive treatments. In Risio, L. & Platt, S. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. UK: CPI Group.
- Platt, S. (2014d). Epidemiology of canine seizures. In Risio, L. & Platt, S. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. UK: CPI Group.
- Platt, S., de Risio (2014). Idiopathic epilepsy and genetics. In Risio, L. & Platt, S. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. UK: CPI Group.
- Podell, M. (1999). Epilepsy and Seizure Classification – A Lesson from Leonardo, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 3-4.

- Podell, M. (2004). Seizures. In Platt, S.R. & Olby, N.J. BSAVA Manual of canine and feline neurology (3rd ed). UK: British Small Animal Veterinary Association.
- Podell, M. (2010). Seizures. In Ettinger, S.J., Feldman, E.C. Textbook of Veterinary Internal Medicine (7th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Podell, M., Volk, H.A., Berendt, M., Löscher, W., Muñana, K., Patterson, E.E., Platt, S.R. (2016). 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 30, 477-490
- Poppenga, R.H. (2011a). Other pesticides. In Poppenga, R.H., Gwaltney-Brant, S. Small Animal Toxicology Essentials. Oxford: Willey-BlackWell.
- Poppenga, R.H. (2011b). Metals and minerals. In Poppenga, R.H., Gwaltney-Brant, S. Small Animal Toxicology Essentials. Oxford: Willey-BlackWell.
- Potschka, H., Fischer, A., Loscher, W., Patterson, N., Bhatti, S., Berendt, M., de Risio, L., Farquhar, R., Long, S. Mandigers, P., Matiassek, K., Muñana, K., Pakozdy, A., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Rusbridge, C., Stein, V., Tipold, A., Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. BMC Veterinary Research, 11:177.
- Potts, J.T. (2009). Doenças das paratiróides e outros distúrbios hipercalcémicos e hipocalcémicos. In Fauci, A.S., Kasper, D.L., Longo, D.L., Braunwald, E., Hauser, S.L.,
- Rajão, M.P., Gutierrez, S., Martins, B.C. (2013). Exame neurológico em pequenos animais. In Neurologia em cães e gatos. Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia, 69.
- Richardson, J.A. (2000). Management of acetaminophen and ibuprofen toxicoses in dogs and cats. The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 10 (4), 285-291.
- Rusbridge, C. (1997). Collection and interpretation of cerebrospinal fluid in cats and dogs. Companion Animal Practice, 19 (6), 322-331.
- Rusbridge, C. (2014). Diagnosis and control of epilepsy in the cat. Companion Animal Practice, 27, 208-214.
- Rutland, B.E., Byl, K.M., Hydeskov, H.B., Minitier, B., Johnson, C.A. (2017). Systemic manifestations of cuterebra infection in dogs and cats: 42 cases (2000-2014). Journal of the American Veterinary Medical Association, 251(12), 1432-1438.
- Rylander, H. (2010). Neurologic manifestations of systemic disease. In Ettinger, S.J., Feldman, E.C. Textbook of Veterinary Internal Medicine (7th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Sanders, S. (2015) *Seizures in dogs and cats*. Oxford: Wiley Blackwell.
- Schatzberg, S.J.(2010). Neurologic examination and neuroanatomic diagnosis. In Ettinger, S.J., Feldman, E.C. Textbook of Veterinary Internal Medicine (7th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Sines, D. (2018). Seizures in companion animals. Veterinary Nursing Journal, 33(1), 26-29.
- Snyder, J.M., Shofer, F.S., Winkle, T.J.V., Massicotte, C. (2006). Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). Journal of Veterinary Internal Medicine, 20, 669-675.

- Sykes, J.E., Sturges, B.K., Cannon, M.S., Gericota, B., Higgins, R.J., Trivedi, S.R., Dickinson, P.J., Vernau, K.M., Meyer, W., Wisner, E.R. (2010). Clinical signs, imaging features, neuropathology and outcome in cats and dogs with central nervous system Cryptococcosis from California. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1427-1438.
- Taylor, S.M. (2014). Chapter 64 – Seizures and other paroxysmal events. In R.W. Nelson, C.G. Couto. *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.). (pp. 1016-1027). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Timofeev, I., Chauvette, S., Soltani, S. (2014). Neocortical focus: experimental view. In Harris, R.A., Jenner, P. *International review of neurobiology* (Volume 114). Oxford: Elsevier.
- Tipold, A., Keefe, T.J., Loscher, W., Rundfels, C., & Vries, F. (2014). Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38, 160-168.
- Thomas, W.B. (2010). Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(10), 161-179.
- Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rosseti, A.O., Scheffer, I.E., Shinnar, S., Shorvon, S., Lowenstein, D.H. (2015). A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus, *Epilepsia*, 56(10), 1515-1523.
- Umarji, S. (2018). A acupuntura e a terapia celular ao serviço da neurologia. *Veterinária Atual*, 113, 36-37.
- Volk, H.A. (2014). Diagnostic evaluation of the patient with seizures. *In practice*, 36, 10-16.
- Wessmann, A., Volk, H.A., Parkin, T., Ortega, M., Anderson, T.J. (2014). Evaluation of quality of life in dogs with idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 510-514.
- Wisner, T. (2012). Lead. In Peterson, M.E., Talcott, P.A. *Small Animal Toxicology* (3rd ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.



## ANEXOS

### ANEXO I – Exemplo de formulário para o exame neurológico

#### Exame Neurológico

Data da realização do exame: \_\_/\_\_/\_\_

#### I. Dados do paciente e do proprietário:

Nome: \_\_\_\_\_ Espécie: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Número de Identificação: \_\_\_\_\_  
Proprietário: \_\_\_\_\_ Contacto: \_\_\_\_\_

#### II. Estado Mental e Comportamento:

**Estado Mental:** Normal ☐ Deprimido ☐ Estupor ☐ Coma ☐

**Comportamento:** Normal ☐ Agressivo ☐ Excitado ☐ Ansioso ☐ Apático ☐

(Seleccionar as opções observadas)

#### III. Postura e Marcha:

Normal ☐ Schiff-Scherrington ☐ Rotação lateral da cabeça ☐

**Postura:** Pleurotótono ☐ Curvatura da coluna: Escoliose ☐ Cifose ☐ Lordose ☐

Head-tilt: D ☐ E ☐ Descerebrado ☐ Descerebelado ☐

Ataxia: Proprioceptiva ☐ Vestibular ☐ Cerebelar ☐

Circling ☐ Hipometria ☐ Hipermetria ☐ Claudicação ☐

#### **Marcha:**

Monoparésia ☐ Monoplegia ☐ Paraparésia ☐ Paraplegia ☐

Hemiparésia ☐ Hemiplegia ☐ Tetraparésia ☐ Tetraplegia ☐

(Seleccionar as opções observadas)

#### IV. Reações Posturais:

		Esq.	Dir.
<b>Prova do Salto</b>	M. Torácico		
	M. Pélvico		
<b>Hemimarcha</b>	M. Torácico		
	M. Pélvico		
<b>Carrinho-de-mão</b>	M. Torácico		
<b>Posicionamento proprioceptivo</b>	M. Torácico		
	M. Pélvico		
<b>Extensor postural</b>	M. Pélvico		
<b>Placing táctil</b>	M. Torácico		
	M. Pélvico		
<b>Placing visual</b>	M. Torácico		
	M. Pélvico		
<b>Levantar (<i>righting</i>)</b>			

(Legenda: 0-ausente; 1-diminuído; 2- normal; 3- exagerado)

#### V. Reflexos Espinhais:

		Esq.	Dir.
<b>Miotáticos</b>	Patelar		
	Gastrocnémio		
	Tibial Cranial		
	Tricípede		
	Bicípede		
	Extensor radial do carpo		
<b>Flexão</b>	M. Torácico		
	M. Pélvico		
<b>Extensor cruzado</b>	M. Torácico		
	M. Pélvico		
<b>Perineal</b>			
<b>Reflexo cutâneo do tronco</b>			

(Legenda: 0-ausente; 1-diminuído; 2- normal; 3- exagerado)

#### VI. Avaliação Sensorial:

<b>Hiperestesia</b>	
<b>Dor superficial</b>	
<b>Dor profunda</b>	

(Indicar as zonas com alterações)

<u>VII. Pares cranianos:</u>		
	Esq.	Dir.
I. Olfacto		
II e VII. Resposta de ameaça		
II e III. Reflexo pupilar (directo)		
II e III. Reflexo pupilar (consensual)		
II. Bola de algodão		
III, IV e VI. Reflexos vestibulo-oculares		
III, IV e VI. Estrabismo		
V. Sensitivo		
V. Motor		
V e VI. Reflexo corneal		
V e VII. Reflexo palpebral		
VII. Músculos da expressão facial		
VIII. Surdez		
VIII. Nistagmo patológico		
IX e X. Deglutição/ <i>Gag reflex</i>		
XI. Musculatura do pescoço		
XII. Língua		

(Legenda: 0-ausente; 1-diminuído; 2- normal; 3- exagerado)

<u>VIII. Bexiga e Defecação:</u>

<u>IX. Lista de Problemas:</u>

<u>X. Localização da Lesão:</u>	
<b>Crânio</b>	Prosencéfalo
	Cerebelo
	Tronco medular
<b>Neuromuscular</b>	Músculo
	Nervo
	Junção neuromuscular
<b>Medula espinal</b>	C1-C5
	C6-T2
	T3-L3
	L4-S2

(Assinalar com um círculo a localização da lesão)

<u>XI. Etiologias mais prováveis:</u>	
1. Degenerativo	8. Idiopático
2. Anomalia	9. Traumático
3. Metabólico	10. Tóxico
4. Nutricional	11. Vascular
5. Neoplásico	12. Ortopédico
6. Infeccioso	13. Parasítico
7. Autoimune	14. Outros

(Colocar um sinal de + nas mais prováveis)

<u>XII. Plano</u>